UNIVERSITE DE PARIS VII
FACULTE DE MEDECINE XAVIER-BICHAT

No 32

Année 1976 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Dominique AGARD
Né le 25 Janvier 1943 à Grenoble
Interne des hôpitaux de la circonscription de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

MALABSORPTION INTESTINALE, NOTAMMENT DE LA VITAMINE B 12 DANS LES CARENCES EN VITAMINE B 12 (ex : ANEMIE DE BIERMER) ET DANS LES CARENCES FOLIQUES PRIMITIVES.

Président de Thèse : Monsieur Ch. DEBRAY (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI
1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548104_0014

UNIVERSITE DE PARIS VII
FACULTE DE MEDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1976 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Dominique AGARD
Né le 25 Janvier 1943 à Grenoble
Interne des hôpitaux de la circonscription de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

MALABSORPTION INTESTINALE, NOTAMMENT DE LA VITAMINE B 12 DANS LES CARENCES EN VITAMINE B 12 (ex : ANEMIE DE BIERMER) ET DANS LES CARENCES FOLIQUES PRIMITIVES.

Président de Thèse : Monsieur Ch. DEBRAY (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI
1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma femme et à mes enfants,

A mes parents et

A tous les miens

En témoignage de ma profonde affection.

A Monsieur le Professeur Charles DEBRAY

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
d'Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie
Médecin des Hôpitaux,

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé Daniel CATTAN

Chef du Service de Médecine Interne et

Gastro-entérologie de l'Hôpital de Villeneuve

St-Georges,

Médecin des Hôpitaux

Qui m'a inspiré et éclairé dans

ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de ma

sincère admiration.

A Monsieur le Docteur Marcel LIBESKIND

Chef du Service de Gastro-Entérologie de l'Hôpital de Gonesse

Qui a guidé mes pas en gastro-entérologie et m'a toujours témoigné sa confiance.

Qu'il accepte l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mes Maîtres d'Internat,

Monsieur le Docteur A. LEGER

Chef du Service de Médecine de

l'Hôpital de Meaux

Qui a orienté mes premiers pas

d'Interne.

Monsieur le Docteur R. HAAS

Chef du Service de Médecine à

l'Hôpital de St-Cloud

Qui m'a enseigné l'alcoologie

A Monsieur le Docteur C. TAVERNIER

Chef du Service de Radiologie à

l'Hôpital de Gonesse

Qui a bien voulu m'initier à la

radiologie digestive.

A mes Maîtres des Hôpitaux de Paris,

Monsieur le Docteur VERNES

Monsieur le Docteur GOZLAND

Monsieur le Docteur AZERAD

Monsieur le Professeur BERNIER

Monsieur le Docteur WOLFROMM

Monsieur le Docteur JAMAIN

Monsieur le Docteur VARAY

Dont j'ai eu l'honneur d'être externe.

A Monsieur le Docteur R. MARY

Qui m'a montré la richesse

des rapports humains.

MALABSORPTION INTESTINALE, NOTAMMENT DE LA VITAMINE B 12

DANS LES CARENCES EN VITAMINE B 12 (ex : ANEMIE DE BIERMER)

ET DANS LES CARENCES FOLIQUES PRIMITIVES

P L A N

Pages

INTRODUCTION 12

RAPPEL

STRUCTURES ET FONCTIONS DE LA VITAMINE B 12 ET DE L'ACIDE FOLIQUE 16

I. La vitamine B 12
II. L'acide folique

INTER-RELATIONS ENTRE LA VITAMINE B 12 ET L'ACIDE FOLIQUE 20

ORIGINES, ABSORPTION INTESTINALE ET ETIOLOGIE DES CARENCES DE LA VITAMINE B 12 ET DE L'ACIDE FOLIQUE 22

I. La vitamine B 12
II. L'acide folique

ANOMALIES MORPHOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES DE L'INTESTIN GRELE DANS LES CARENCES EN VITAMINE B 12 : LA MALADIE DE BIERMER.

LES DONNEES DE LA LITTERATURE 33

I. La muqueuse de l'intestin grêle
II. La diarrhée
III. Les anomalies fonctionnelles de l'intestin grêle dans la maladie de Biermer

NOS CAS 43

I. Définition de la maladie de Biermer
II. Techniques d'étude
III. Observations

DISCUSSION DE NOS CAS ET DE LA LITTERATURE 77

ANOMALIES MORPHOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES DE L'INTESTIN GRELE DANS LES CARENCES FOLIQUES PRIMITIVES

LES DONNEES DE LA LITTERATURE 84

I. La muqueuse de l'intestin grêle
II. La diarrhée
III. Les anomalies fonctionnelles de l'intestin grêle dans les carences foliques primitives.

NOS CAS 90

DISCUSSION DE NOS CAS ET DE LA LITTERATURE 108

DISCUSSION D'ENSEMBLE ET CONCLUSIONS 115

BIBLIOGRAPHIE 120

INTRODUCTION

La vitamine B 12 et l'acide folique sont nécessaires à la synthèse du D.N.A. donc à la multiplication cellulaire.

Les carences retentissent avant tout sur les populations cellulaires à croissance rapide. A côté du retentissement sur la ligne rouge dont les conséquences, anémie macrocytaire et mégaloblastique, sont bien connues, il existe un retentissement de ces carences sur le revêtement épithélial. Une macrocytose des cellules épithéliales des muqueuses buccales (58), bronchiques (58), oesophagienne (58), gastriques (50) et vaginales (29) a été décrite chez les sujets atteints d'anémie de Biermer et dans l'anémie mégaloblastique de la grossesse par carence en folates. Il en va de même pour le revêtement épithélial des villosités intestinales dont le renouvellement rapide se fait en quelques jours (12).

L'existence d'une diarrhée au cours de la maladie de Biermer est connue (9). Cette diarrhée disparaît en général rapidement après les premières injections de vitamine B 12. Cette diarrhée peut s'associer à une discrète stéatorrhée (66), à une malabsorption des sucres.

L'emploi du test de Schilling à double marquage a révélé la fréquence insoupçonnée de la malabsorption de la vitamine B 12 (46). La signification de cette malabsoption est discutée.

La carence primitive en acide folique ayant un effet analogue sur la multiplication cellulaire, il importe de savoir si les sujets qui en sont atteints ont également des troubles de l'absorption intestinale et en particulier, des troubles d'absorption de la vitamine B 12.

Le présent travail s'est attaché à étudier la réalité de cette malabsorption intestinale vraie de la vitamine B 12 dans la maladie de Biermer et dans les carences foliques primitives.

Nous allons :

1) faire un rappel :

a) des structures et fonctions de la vitamine B 12 et de l'acide folique
b) des inter-relations de la vitamine B 12 et de l'acide folique
c) des origines, de l'absorption physiologique et des causes de carence de la vitamine B 12 et de l'acide folique.

2) étudier les anomalies morphologiques et fonctionnelles de l'intestin grêle dans un exemple de carence en vitamine B 12, la maladie de Biermer.

Cette étude repose sur :

a) les données de la littérature concernant :

- muqueuse du grêle
- la diarrhée
- l'étude fonctionnelle de l'intestin grêle : absorption du D-xylose, stéatorrhée et absorption de la vitamine B 12.

b) quelques cas personnels :

- définition de la maladie de Biermer
- techniques d'étude
- observations

c) discussion de ces cas et de la littérature.

3) étudier les anomalies morphologiques et fonctionnelles de l'intestin grêle dans les carences primitives

en acide folique.

Cette étude repose sur :

a) les données de la littérature concernant :

- la muqueuse du grêle
- la diarrhée
- l'étude fonctionnelle du grêle : absorption du D-xylose, stéatorrhée et absorption de la vitamine B 12.

b) Quelques cas personnels

- observations

c) discussion de ces cas et de la littérature.

4) Faire une discussion d'ensemble et conclure

o
o o

STRUCTURES ET FONCTIONS DE LA VITAMINE B 12 ET DE L'ACIDE FOLIQUE

I - LA VITAMINE B 12

A - STRUCTURE

La vitamine B 12, hydrosoluble, de poids moléculaire 1355, a une structure complexe. C'est le facteur extrinsèque de Castle. Elle existe dans l'organisme sous plusieurs formes moléculaires désignées sous le terme commun de cobalamines.

Les diverses cobalamines sont formées par :

- un noyau tétrapyrrolique renfermant en son centre un atome de cobalt ;
- au "dessous" de ce noyau, un nucléotide benzimidazolique, lié au cobalt ;
- au "dessous" du noyau porphyrinique et lié à l'atome de cobalt, se trouve une fonction variable : groupement cyanique (CN) dans la cyanocobalamine, fonction (OH) dans l'hydroxycobalamine, résidu 5'-déscxyadénosyle et groupement méthyle dans les deux formes coenzymatiques. Ces deux coenzymes se forment par réduction à partir de l'hydroxycobalamine.

B - FONCTION BIOCHIMIQUE

Le rôle principal de la vitamine B 12 semble être celui de coenzyme pour la synthèse des acides nucléiques.

La multiplication cellulaire est caractérisée essentiellement sur le plan biochimique, par la synthèse d'acide ribonucléique, et à partir de celui-ci, d'acide désoxyribonucléique.

Les mécanismes exacts de l'intervention de la vitamine B 12 dans la biosynthèse de l'acide désoxyribonucléique ne sont pas connus.

Pour certaines espèces de bactéries, les Lactobacillus Leichmanii, la vitamine B 12 interviendrait directement dans la synthèse de l'acide désoxyribonucléique en transformant les ribonucléides ou désoxyribonucléotides par réduction du ribose grâce à un réductase dont elle serait le coenzyme. Un tel rôle direct n'a pu être démontré chez les mammifères et chez l'homme en particulier.

Par ailleurs, elle joue un rôle dans divers niveaux métaboliques :

- en maintenant sous forme réduite le glutathion érythrocytaire,
- en étant donneur du radical méthyl lors de la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystine,
- en participant à la transformation de l'acide glutamique en acide β-méthylaspartique,
- en participant à la transformation du méthylmalonyl coenzyme A en succinyl coenzyme A.

Enfin, indépendamment de l'acide folique, la vitamine B 12 intervient dans le métabolisme du neurone où sa carence entraîne un syndrome neuro-anémique spécifique.

II - L'ACIDE FOLIQUE

A - STRUCTURE

L'acide folique ou acide ptéroyl-gamma-glutaminique est formé par l'existence d'une liaison peptidique entre le groupement carbonyl de l'acide ptéroïque et la fonction gamma-aminique de l'acide glutamique.

L'acide folique existe surtout sous forme de poly-gamma-glutamates dans les milieux biologiques (les tri et tetra étant les plus répandus).

Les poly-glutamates sont hydrolysés par l'acide folique conjugase (gamma-L-glutamyl-carboxy-peptidase), enzyme présente chez l'homme dans le sang, la bile, divers organes dont la muqueuse duodéno-jéjunale, où elle participe à l'absorption de l'acide folique.

Les formes métaboliquement actives de l'acide folique sont les dérivés d'oxydo-réduction.

Après absorption, les folates sont réduits grâce à des enzymes hépatiques spécifiques en acide tétra-hydro-folique qui est capable d'accepter des radicaux monocarbonés (formimino, méthyl, formyl).

B - FONCTIONS BIOCHIMIQUES DE L'ACIDE FOLIQUE

L'acide folique sous la forme de ses dérivés d'oxydo-réduction, est indispensable dans plusieurs voies métaboliques où il intervient comme coenzyme dans le transfert des radicaux mono-carbonés :

a) biosynthèse des purines où le N-10-formyl-THF fournit

les 2e et 8e atomes de carbone ;

b) transformation de l'acide désoxyuridilique en acide thymidilique, nécessaire à la synthèse de l'A.D.N. (le N5-10-méthylène-THF donne le groupement méthyl).

c) l'intervention de l'acide folique dans le métabolisme des acides aminés :

- conversion de l'acide forminino-glutamique en acide glutamique en présence de tétra-hydro-folate accepteur du groupement formiminique ;

- formation de méthionine à partir de l'homocystéine (la vitamine B 12 intervient également à ce niveau) ;

- interconversion de la sérine et de la glycine.

INTER-RELATIONS ENTRE LA VITAMINE B 12 ET L'ACIDE FOLIQUE

Des liens multiples existent entre les effets pathologiques thérapeutiques et biochimiques de l'acide folique et de la vitamine B 12. Les déficits en acide folique ou en vitamine B 12 sont responsables d'anémies mégaloblastiques impossibles à distinguer sur le plan hématologique. Il existe une relation étroite entre l'acide folique et la vitamine B 12 dans l'érythropoïèse. Un déficit isolé d'un des deux agents vitaminiques peut être corrigé par l'administration à doses importantes de l'autre.

Ainsi, dans l'anémie pernicieuse, le traitement par 1 à 5 mcg par jour de vitamine B 12 par voie parentérale ou le traitement par 400 mcg par jour d'acide folique per os entraîne la crise réticulocytaire et le retour à la normale des paramètres hématologiques. Cependant, la rémission hématologique est incomplète avec l'acide folique. Cette administration d'acide folique entraîne une baisse du taux sérique de vitamine B 12, correspondant à la réponse érythropoïétique. Elle serait dûe à une consommation accrue des réserves tissulaires.

De même, lors des déficits en acide folique, la crise réticulocytaire peut être obtenue par l'administration de 0,1 à 0,2 mg d'acide folique et parfois 500 mcg de cyanocobalamine.

La mégaloblastose semble être dûe à une anomalie de la division cellulaire (trouble de la biosynthèse du D.N.A. replicatif). Les modifications dans les carences

en vitamine B 12 ou en acide folique sont les mêmes : prolongation des phases S et G2 du cycle cellulaire.

On a vu que l'acide folique jouait un rôle direct dans la synthèse du D.N.A. mais il n'avait pas encore été démontré un tel rôle pour la vitamine B 12 chez l'homme.

Les colobamines joueraient un rôle indirect sur la synthèse du D.N.A. par l'intermédiaire des coenzymes à acide folique. Cette inter-relation serait expliquée par l'hypothèse du piège à méthyl-tétra-hydro-folate. Cette hypothèse implique que :

- le méthyl-tétra-hydro-folate ne peut être transformé en autre dérivé d'acide folique que par une méthyl-transférase dépendante de la vitamine B 12 ;

- l'activité de cette méthyl-transférase est diminuée dans les déficits en vitamine B 12.

En conséquence, dans les déficits en vitamine B 12, le total des folates devient exclusivement représenté par des méthyl THF et il en résulte une diminution des taux de THF, formine THF et méthylène THF, d'où un ralentissement des réactions qui dépendent de ces coenzymes.

Les réactions sont avant tout celles impliquées dans la biosynthèse de l'acide désoxynucléique, d'où la mégaloblastose.

Cette hypothèse est, pour l'instant, la plus satisfaisante malgré quelques travaux qui ne vont pas dans ce sens. Elle nécessite encore confirmation. Elle ne semble concerner que les effets hématologiques de ces vitamines. Les effets neurologiques constatés lors de la carence en vitamine B 12 ne semblent pas en rapport avec des inter-relations entre vitamine B 12 et acide folique.

ORIGINES, ABSORPTION INTESTINALE ET ETIOLOGIE DES CARENCES DE LA VITAMINE B 12 ET DE L'ACIDE FOLIQUE

I - LA VITAMINE B 12

A - ORIGINES DE LA VITAMINE B 12

La vitamine B 12 est presque exclusivement synthétisée par les micro-organismes. Les seuls apports diététiques sont donc constitués par les micro-organismes et les animaux qui les ingèrent. Les sources alimentaires de la vitamine B 12 sont donc : viande, abats, oeufs, lait et protéines animales en général. Les régimes habituels, non végétariens, contiennent 50 à 100 mcg de vitamine B 12 par gramme, ce qui couvre largement les besoins quotidiens estimés à 1 à 3 mcg.

B - ABSORPTION PHYSIOLOGIQUE DE LA VITAMINE B 12

L'absorption intestinale se fait par deux mécanismes, l'un actif, l'autre passif :

- le mécanisme actif, au niveau de l'iléon, fait intervenir le facteur intrinsèque et permet l'absorption de 60 à 80 % des 2 premiers mcg de vitamine B 12 ;

- le mécanisme passif, tout au long de l'intestin, n'est important qu'en présence de forte quantité de vitamine B 12 supérieure aux doses habituelles et permet l'absorption d'environ 1 % de la vitamine B 12 libre.

Dans les aliments d'origine animale, la vitamine B 12 est liée aux protéines. Elle est libérée de ses protéines par la chaleur de la cuisson, l'activité gastrique chlorhydrique et enzymatique.

Désunie des protéines, elle se lie au facteur intrinsèque, secrété par les cellules pariétales de l'estomac. Le facteur intrinsèque transporte la vitamine B 12 à son site d'absorption iléale et protège la vitamine B 12 d'une dégradation enzymatique au niveau intestinal et de son utilisation par les bactéries intestinales.

Parvenue à l'iléon, le complexe facteur intrinsèque-vitamine B 12 s'attache au récepteur spécifique présent sur la bordure en brosse des cellules, en présence de cations bivalents (calcium-magnésium), à un PH supérieur à 5, 5 de préférence.

Le facteur intrinsèque ne semble pas absorbé et resterait dans la lumière intestinale après absorption de la vitamine B 12 pour certains ; pour d'autres, le facteur intrinsèque pénètrerait intact par pinocytose et le complexe facteur intrinsèque-vitamine B 12 serait dissocié dans la cellule épithéliale.

Quoi qu'il en soit, le passage intra-cellulaire de la vitamine B 12 est une étape longue et semble dépendre de la présence d'oxygène et de glucose. Le devenir cellulaire de la vitamine B 12 est mal élucidé.

Elle est transformée, semble-t-il, en coenzyme B 12 dans les mitochondries, puis passe plusieurs heures après dans le sang portal. Dans le sang portal, elle est liée à deux protéines vectrices : la trans-cobalamine 1 et la trans-cobalamine 2. La transcobalamine 1 semble plutôt jouer un rôle de stockage, le rôle de transport étant plutôt dévolu à la transcobalamine 2 dont l'importance physiologique est illustrée par la survenue précoce de

désordres hématologiques et cliniques graves lorsqu'elle est absente. Une troisième trans-cobalamine dont le rôle physiologique est encore mal élucidé a été récemment identifiée.

C - <u>ETIOLOGIE DES CARENCES EN VITAMINE B 12</u>

En dehors des carences d'apport survenant chez les végétariens stricts ne consommant aucune protéine animale, ce qui représente l'exception, l'étiologie des carences en vitamine B 12 est liée à une malabsorption de la vitamine B 12. Les malabsorptions peuvent survenir aux différentes étapes physiologiques de l'absorption de la vitamine B 12.

1) <u>Défauts de la digestion chlorhydro-enzymatique gastrique</u>

Un tel défaut est rencontré dans les atrophies gastriques ou les gastrectomies. Il devrait normalement retentir sur les mécanismes d'extraction de la vitamine B 12 liée aux protéines alimentaires. Cependant, des études comparatives de l'absorption de la vitamine B 12 libre et de la vitamine B 12 liée aux protéines alimentaires en présence de facteur intrinsèque, n'ont en général pas montré de déficit de l'absorption de la vitamine B 12. Par contre, il apparaît progressivement une baisse du taux de vitamine B 12 sérique dans les gastrectomies sub-totales.

2) <u>Défauts dans la liaison entre la vitamine B 12 et le facteur intrinsèque</u>

- Le plus commun est celui réalisé par un défaut en facteur intrinsèque tel qu'on le voit dans la maladie

de Biermer ; nous y reviendrons.

- Il existe par ailleurs un déficit isolé de la sécrétion de facteur intrinsèque dans la maladie de Biermer dite juvénile, sans achylie au début.

- On a décrit également des diminutions de la sécrétion gastrique de facteur intrinsèque au cours des malabsorptions d'origine intestinale et des avitaminoses B 12 (25,45).

3 - Transit intestinal du complexe facteur intrinsèque - Vitamine B 12

a) Syndrome de l'anse borgne

C'est l'ensemble des troubles observés chaque fois qu'un ralentissement de transit intestinal ou qu'une stase intestinale provoque une pullulation microbienne. Les antibiotiques à large spectre corrigent cette malabsorption, qui serait due au dysmicrobisme intestinal lui-même pour la majeure partie.

b) Anémie bothriocéphalique.

Le parasite, diphyllobothrium latum, est capable de consommer la vitamine B 12 après avoir rompu la liaison facteur intrinsèque-vitamine B 12 ou d'empêcher cette liaison. Cependant on constate, fréquemment associées à cette parasitose, une diminution de la sécrétion du facteur intrinsèque, une gastrite atrophique ou une maladie de Biermer (59).

c) Rôle du pancréas exocrine dans l'absorption de la vitamine B 12

La malabsorption de la vitamine B 12 au cours de

l'insuffisance pancréatique externe a été notée dans plusieurs observations, notamment par VEEGER, W. (72). Sa fréquence varie de 40 % (70) à 50 % (51).

Les désordres hématologiques sont rares.

TOSKES, P.L. (70) émet l'hypothèse de l'existence d'un corps endogène, le facteur intrinsèque pancréatique, dont la nature est mal connue, qui se lierait au complexe facteur-intrinsèque-vitamine B 12 et rendrait inabsorbable la vitamine B 12. Ce corps peut être digéré par la pepsine et les autres enzymes protéolytiques et perdre ainsi ses capacités de se lier au complexe facteur intrinsèque-vitamine B 12.

Chez le sujet normal, le taux de ce corps est suffisamment bas pour que les sécrétions pancréatiques normales suffisent à l'inactiver et que le complexe facteur intrinsèque-vitamine B 12 existe sous une forme absorbable.

Par contre, en cas d'insuffisance pancréatique externe, le corps n'est pas détruit et se lie au complexe facteur intrinsèque-vitamine B 12 dans une forte proportion et empêche la fixation iléale. Mais ceci n'est qu'une hypothèse.

4 - <u>Défaut de fixation du complexe vitamine B 12 - facteur intrinsèque au niveau du site récepteur iléal</u>

a) Malabsorption liée à une atteinte pariétale du grêle.

On a décrit des malabsorptions de la vitamine B 12 au cours de l'iléite régionale, de résection iléale, de

sprue tropicale et de maladie coeliaque.

b) Malabsorption réversible de la vitamine B 12 secondaire à une carence en vitamine B 12 ou en acide folique.

C'est l'objet du présent travail et nous détaillerons les différentes études plus tard.

c) Malabsorption liée à l'existence d'un facteur intrinsèque biologiquement inerte.

Une seule observation a été rapportée par KATZ (40). La malabsorption de la vitamine B 12 est secondaire à une anomalie du facteur intrinsèque gastrique, le site se liant à la vitamine B 12 est normal, alors que celui qui se lie au récepteur iléal est anormal.

d) Syndrome de Zollinger et Ellison.

La grande acidité du milieu au cours de ce syndrome nuirait à la liaison facteur intrinsèque-vitamine B 12 en empêchant la fixation de ce complexe au niveau du récepteur iléal dont nous avons vu qu'elle s'effectuait au mieux si le PH était supérieur à 5,5. Mais l'acidité ne semble pas être seule en cause.

5 - <u>Passage à travers la cellule épithéliale</u>.

Dans le syndrome d'Imerslund et Gräsbeck, l'étude de MACKENZY, I.L. (48) essaie de montrer que le processus pathologique a lieu après la fixation du complexe Vitamine B 12-facteur intrinsèque sur les sites iléaux et avant la fixation de la vitamine B 12 à la transcobalamine 2.

6 - Sortie de la cellule épithéliale

HAKAMI N. et coll. (30) ont décrit des déficits en trans-cobalamine 2.

7 - Autres causes de malabsorption de la vitamine B 12.

Un certain nombre de traitements influent sur l'absorption de la vitamine B 12 : ainsi l'acide para-amino-salycilique, la colchicine, l'alcool, la néomycine. Mais le mécanisme de cette malabsorption n'est pas élucidé et la malabsorption ne se limite pas à celle de la vitamine B 12.

II - L'ACIDE FOLIQUE

A - ORIGINES DE L'ACIDE FOLIQUE

L'apport d'acide folique se fait, habituellement, sous forme conjuguée (polyglutamate).

L'homme est incapable de synthétiser les 50 mcg d'acide folique dont il a besoin quotidiennement et dépend donc de l'absorption efficace d'acide folique.

Les sources alimentaires d'acide folique sont constituées par :

- les légumes et, en particulier, asperges, endives, laitue et épinards.

Ces légumes contiennent plus de 1 mg d'acide folique, 100 g. Les folates y sont sous forme de dérivés formyl parfaitement assimilables ;

- la levure ;
- le foie, le rein ;
- le lait, surtout le lait de vache qui en contient 55 mcg/l.

Il faut signaler que l'acide folique est détruit lors de l'ébullition.

B - ABSORPTION PHYSIOLOGIQUE DE L'ACIDE FOLIQUE

Seul l'acide ptéroïl-mono-glutamate peut être absorbé, donc la plus grande partie de l'acide folique alimentaire doit être hydrolysée par la conjugase présente dans la muqueuse duodéno-jéjunale.

L'absorption est rapide dans la partie proximale de l'intestin grêle.

Aux doses physiologiques, l'absorption est active ; elle est passive lorsque les doses sont pharmacologiques.

La conjugase intestinale peut être inhibée par un grand nombre de substances comme :

le sel sodique de bromosulfone-phtaléine, certains anti-foliques (méthotrexate), certains contraceptifs oraux, les sels biliaires. L'action à ce niveau de la diphényl-hydantoïne n'est pas démontrée.

C - ETIOLOGIE DES CARENCES EN ACIDE FOLIQUE

Elles sont nombreuses et plus fréquentes que les carences en vitamine B 12.

1 - Déséquilibre entre apports et besoins.

a) Carences d'apport :

- Carence expérimentale

Selon HERBERT V. (34), une privation d'acide folique pendant quatre mois entraîne l'apparition d'une anémie avec mégaloblastose médullaire.

- Carences nutritionnelles

Elles sont les plus fréquentes ; très fréquentes dans les pays en voie de développement, elles se rencontrent également fréquemment dans nos régions. L'alcool, par les restrictions alimentaires qu'il entraîne, est un facteur favorisant de ces carences. Elles se voient également chez les personnes âgées et chez les personnes édentées.

b) Augmentation des besoins :

La grossesse, la croissance, l'hyperthyroïdie représentent des états physiopathologiques au cours desquels les apports, quoique normaux, ne suffisent pas toujours à pourvoir les besoins accrus.

Dans certains états pathologiques, érythropoïèse inefficace, anémies hémolytiques, tumeurs, les besoins en acide folique peuvent être accrus.

2 - Malabsorption intestinale

Dans la sprue intestinale, la stéatorrhée idiopathique, la maladie coeliaque, l'anémie est souvent dûe à une malabsorption de l'acide folique par lésion intes-

tinale. Dans bien des cas, cette malabsorption de l'acide folique est l'une des plus précoces malabsorptions de ces maladies intestinales.

On a décrit des affections apparemment autonomes dues à la déficience congénitale isolée de l'absorption et du transport de l'acide folique.

3 - Carences d'utilisation : blocs métaboliques

a) Médicamenteux :

Il existe des antogonistes de l'acide folique comme l'aminoptérine, l'amétoptérine, l'acide 7-méthyl-folique. Certains anti-convulsivants comme les hydantoïnes peuvent entraîner des carences foliques par des mécanismes obscurs : les hypothèses d'une compétition métabolique avec l'acide folique ou d'une diminution de l'absorption de l'acide folique ont été avancées.

Enfin, d'autres médicaments peuvent également être en cause : pyriméthamine, certains anti-tuberculeux.

b) Non-médicamenteux :

Au cours de la cirrhose du foie d'origine éthylique, les carences en acide folique sont très fréquentes. En plus de la dénutrition et de la malabsorption qu'entraîne cette maladie, HERBERT V. (35) insiste sur le rôle toxique direct de l'alcool (47).

Pour d'autres maladies du foie, cirrhoses congénitales, hémochromatoses non arrosées, des carences en acide folique, par bloc métabolique enzymatique, ont été décrites.

o
o o

ANOMALIES MORPHOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES DE L'INTESTIN GRELE DANS UN EXEMPLE DE CARENCE EN VITAMINE B 12 : LA MALADIE DE BIERMER

On connaît depuis 1900(9) l'existence de diarrhée dans certains cas de maladie de Biermer.

Cette diarrhée peut s'associer à une discrète malabsorption des sucres, en particulier du D-xylose, à une stéatorrhée et surtout, à une malabsorption intestinale de la vitamine B 12, non corrigée par l'adjonction de facteur intrinsèque. Cette diarrhée et les quelques troubles de l'absorption qui l'accompagnent disparaissent sous traitement par la vitamine B 12. La diarrhée disparaît en général très rapidement dès la première injection de vitamine B 12 et souvent au décours du test de Schilling, qui comporte l'administration de deux fois 1000γ de vitamine B 12 froide. La malabsorption de la vitamine B 12 peut disparaître plus lentement comme nous le verrons.

Cette diarrhée, les troubles de l'absorption, sont classés dans les manifestations secondaires de la carence en vitamine B 12 et doivent donc être dissociées des autres troubles digestifs de la maladie de Bierner, c'est à dire de la gastrite atrophique avec achylie qui représente le phénomène primaire.

Nous allons reprendre successivement les données de la littérature concernant la muqueuse du grêle, la diarrhée, et les manifestations fonctionnelles de l'intestin grêle dans la maladie de Biermer.

I - LA MUQUEUSE DE L'INTESTIN GRELE DANS LA MALADIE DE BIERMER

SAULI S. (62), en 1964, a étudié par biopsies prélevées avec la sonde de Crosby la muqueuse de l'intestin grêle de 2 malades atteints de maladie de Biermer, au cours de poussées et au cours de rémissions.

En cours de poussée, les villosités semblent plus souvent normales mais, par place, l'auteur observe des divisions dendritiques et des anastomoses qui conduisent à la formation de villosités géantes et de pseudocrytes, plus rarement une atrophie partielle.

Les glandes de Brünner et de Lieberkühn peuvent être atrophiées, exceptionnellement dilatées.

Il existe une infiltration de cellules rondes, nodulaire ou diffuse, de la lamina propria.

La muscularis mucosae paraît plus fine que normalement.

En rémission, après traitement, la muqueuse apparaît normale à l'exception de la persistance d'une discrète infiltration cellulaire.

L'étude histologique la plus complète est celle de FOROOZAN P. et TRIER T.S. (20) en 1967, qui porte sur 52 biopsies de la muqueuse de l'intestin grêle effectuées chez 8 sujets atteints d'anémie de Biermer.

Les auteurs ont constaté :

- une diminution nette de la hauteur des villosités ;
- une hypertrophie du noyau des cellules épithéliales ;

- une diminution des mitoses au niveau des cryptes ;

- la présence dans les cellules indifférenciées des cryptes de corps sphériques, Feulgen +, correspondant à ce qui a été décrit dans d'autres types de non-prolifération des cellules des cryptes (méthotrexate, exposition aux rayons X...) ;

- un envahissement de la lamina propia par des cellules mononucléées.

Les biopsies intestinales effectuées après traitement montrent un retour à la normale de la muqueuse :

- normalisation des mitoses au bout de quelques jours ;

- diminution de la mégaloblastose et de la mégalocytose. Ce retour à la normale des volumes cellulaires est lent et se fait en plusieurs semaines ou en plusieurs mois.

FOROOZAN P. et Coll. précisent qu'ils n'ont observé aucun cas de malabsorption, en particulier chez les sujets ayant une mégalocytose importante pour lesquels les investigations ont été particulièrement poussées.

II - LA DIARRHEE DANS LA MALADIE DE BIERMER

Elle est connue depuis longtemps. Sa fréquence au cours de l'anémie de Biermer a été diversement appréciée avec des chiffres allant de 10 % à 50 % (71).

URBAN E. (71) en 1969, a étudié deux malades ayant une diarrhée chronique depuis 25 ans dans un cas, 3 mois dans l'autre.

Chez l'un des deux malades, il y avait une malabsorption de la vitamine B 12 non corrigée par l'administration de facteur intrinsèque.

Après avoir éliminé une autre cause de diarrhée chronique, en particulier une maladie coeliaque, l'auteur n'a pas retrouvé d'autre étiologie à cette diarrhée que la carence en vitamine B 12.

URBAN E. pense que la diarrhée peut précéder les signes hématologiques. Cette notion n'est pas retrouvée ailleurs.

LINDENBAUM J. (46)en 1974, trouve cette diarrhée chez 25 % des 28 Biermériens étudiés.

Malheureusement cet auteur ne décrit pas les caractères des selles.

III - ANOMALIES FONCTIONNELLES DE L'INTESTIN GRELE DANS LA MALADIE DE BIERMER

A - MALABSORPTION DU D-XYLOSE

Les premières mentions d'une discrète malabsorption du D-xylose se retrouvent dans les observations de HELMER O.M. (33), en 1937 .

BEZMAN A. (3), en 1959, trouve chez 2 malades sur 5 atteints d'anémie de Biermer des taux d'excrétion urinaire bas de D-xylose. Il constate leur normalisation après traitement et l'attribue alors à une normalisation des clairances urinaires concomitante d'une augmentation du taux de l'hémoglobine.

CARMEL R. et HERBERT V. (10), en 1967, notent chez 7 patients étudiés, 2 chez qui le test au D-xylose est anormal et 2 autres chez qui il est à la limite inférieure de la normale. Ces 4 malades ont, par ailleurs, une malabsorption de la vitamine B 12 non corrigée par le facteur intrinsèque.

LINDENBAUM J. (46), en 1974, trouve des anomalies du test au D-xylose chez 8 malades atteints de maladie de Biermer sur les 28 étudiés, soit 29 %.

Chez 24 malades atteints d'anémie de Biermer pour lesquels une étude avant traitement de l'absorption du D-xylose et de la vitamine B 12 a été réalisée :

- 5 avaient une malabsorption du D-xylose et de la vitamine B 12 ;

- 13 avaient une malabsorption de la vitamine B 12 seule ;

- 1 avait une malabsorption du D-xylose seul ;

- 5 n'avaient aucune malabsorption.

Le retour à la normale du test au D-xylose après traitement vitaminique s'est fait en deux à trois semaines après passage d'un chiffre moyen d'excrétion urinaire de 2,1 (+ ou - 0,3) à 5,2 (+ ou - 0,5), sauf dans un cas. Cet auteur a noté une corrélation entre l'importance de cette malabsorption du D-xylose et les chiffres des plaquettes, leucocytes et hématocrites.

B - <u>LA STEATORRHEE</u>

SHERWOOD W.C. (66), en 1964, observe 2 patients sur 7 Biermériens étudiés qui ont une stéatorrhée minime.

Etudiant également chez ces malades l'infection intestinale, il note la réalité de cette infection mais ne fait pas de rapport entre son intensité et la stéatorrhée.

CARMEL R. et HERBERT V. (10), en 1967 n'ont pas trouvé de stéatorrhée pour 3 malades chez qui elle a été dosée.

LINDENBAUM J. (46), en 1974, trouve une stéatorrhée anormale chez 2 malades sur 23, soit 9 %.

Ces deux malades avaient également une absorption quasi nulle de la vitamine B 12 avec ou sans facteur intrinsèque et l'un d'eux avait un trouble de l'absorption du D-xylose.

Le retour à la normale a été constaté entre 34 et 354 jours après le début de la thérapeutique vitaminique.

C - MALABSORPTION DE LA VITAMINE B 12 NON CORRIGEE PAR LE FACTEUR INTRINSEQUE

HAURANI F.I. (32), en 1964, a constaté une malabsorption de la vitamine B 12 chez 2 patients. L'un avait également une discrète stéatorrhée.

Cette malabsorption a disparu après traitement vitaminique et antibiotique entre 2 et 10 mois pour l'un des deux malades et en 11 semaines pour l'autre.

BRODY E.A. (7), en 1966, étudie 4 malades avec malabsorption de la vitamine B 12 non corrigée par le facteur intrinsèque et une anémie qualifiée : maladie de Biermer.

En fait, ce diagnostic mérite d'être ici particulièrement discuté :

d'une part, 3 d'entre eux avaient une affection intestinale susceptible d'entraîner une carence en vitamine B 12 (maladie coeliaque, diverticulose, anse borgne), d'autre part, parce que l'absence de facteur intrinsèque semble suffire à l'auteur pour affirmer le diagnostic. Nous verrons d'ailleurs plus tard la difficulté actuelle du diagnostic de maladie de Biermer.

Dans les références qui suivent le diagnostic de maladie de Biermer semble moins discutable.

CARMEL R. et HERBERT V. (10), en 1967, constatent chez 4 malades atteints d'anémie de Biermer sur 10 étudiés une malabsorption de la vitamine B 12.

Pour 3 d'entre eux, elle s'avère réversible après un traitement de durée variable.

Pour ces auteurs, cette malabsorption se retrouve chez moins de 40 % des sujets atteints d'anémie de Biermer.

LAMPKIN B.C. (42), en 1967, décrit un cas d'anémie de Biermer congénitale chez un enfant de 2 ans et demi, avec une malabsorption réversible de la vitamine B 12 après 6 mois de traitement.

FORSHAW J. (21), en 1969, étudie 3 malades ayant une malabsorption vraie de la vitamine B 12.

Cette malabsorption est rattachée chez l'un à une carence nutritionnelle en acide folique, chez le second

à une prise de Gynovlar*, chez le troisième à une maladie de Biermer vraie.

Pour ce dernier malade, cette malabsorption disparaît après deux mois de traitement.

L'auteur apprécie à 36 % la fréquence d'une malabsorption discrète de la vitamine B 12 au cours de l'anémie de Biermer. Elle ne serait sévère, selon lui, que dans 10 % des cas.

BRASSINNE A. (5), en 1975, étudie 6 malades atteints de maladie de Biermer vraie, ayant une malabsorption intestinale non corrigée par l'apport de facteur intrinsèque. Cette malabsorption intestinale de la vitamine B 12 s'avère réversible après 1 à 15 mois de traitement vitaminique.

L'étude la plus intéressante, parce que prospective, reste celle de LINDENBAUM J. (46), en 1974.

28 malades ont une maladie de Biermer vraie. En effet :

- tous ont : une moëlle mégaloblastique, des taux bas de vitamine B 12 circulante, des taux normaux ou élevés de folates sériques, une anachlorhydrie totale, un grêle radiologiquement normal ;

- 17 de ces malades ont des anticorps bloquants anti-facteur intrinsèque ;

- 11 n'ont pas d'anticorps anti-facteur intrinsèque, mais le test de Schilling anormalement bas sans facteur intrinsèque est normal après adjonction de facteur intrinsèque chez 9 sujets ; chez les 2 derniers,

il n'y a pas de facteur intrinsèque dans le liquide gastrique. 24 de ces malades ont eu de façon systématique un test de Schilling avec facteur intrinsèque avant d'avoir ce test sans facteur intrinsèque.

Les résultats montrent que 18 de ces 24 malades ont une malabsorption vraie de la vitamine B 12, soit 75 %.

La biopsie de la muqueuse du grêle effectuée dans 5 cas avec une sonde prélevant deux fragments est considérée comme normale mais aucun détail n'est donné sur la fine architecture épithéliale.

L'étude des corrélations montre qu'il n'y a pas de rapport entre :

d'une part, la malabsorption de la vitamine B 12,

d'autre part, l'âge, le sexe, la durée des symptômes de la maladie de Biermer, les troubles digestifs, en particulier la diarrhée, les troubles neurologiques éventuels, l'albumine sérique, la présence d'anticorps anti-facteur intrinsèque et l'hémoglobine.

L'évolution de cette malabsorption sous traitement vitaminique est intéressante : d'une façon générale, la normalisation de la malabsorption de la vitamine B 12 avec facteur intrinsèque s'avère lente ; en tout cas, beaucoup plus lente que celle du D-xylose.

Chez 18 patients, le test de Schilling avec facteur intrinsèque est perturbé au départ.

Il est répété chez tous les malades pendant de nombreuses semaines :

- pour 2 malades, il reste anormal après 7 et 10 jours, puis les malades sont perdus de vue.

- chez 10 malades, le test de Schilling avec facteur intrinsèque est normalisé en 100 jours environ (pour 5 malades en 3 semaines, pour les 5 autres entre 3 semaines et 100 jours).

- pour 1 malade à qui le test de Glass avait d'abord été fait, le test de Schilling s'avère normal 24 jours après le début du traitement ;

- pour 1 autre patient qui avait un test de Schilling avec facteur intrinsèque anormal 15 jours après le début du traitement, ce test est normal 2 ans plus tard, le malade ayant été perdu de vue entretemps ;

- pour les 4 malades restants, le test de Schilling avec facteur intrinsèque témoignant de la malabsorption intestinale de la vitamine B 12 reste anormal 127, 240, 526 et 1282 jours après le début du traitement par la vitamine B 12.

Pour 2 de ces 4 patients, le test de Schilling revient à la normale après 5 jours de Tétracycline et pour les 2 autres, il reste anormal malgré la Tétracycline et l'administration d'extraits pancréatiques.

Ces 2 derniers patients sont ceux dont le taux d'anticorps anti-facteur intrinsèque est le plus élevé ; 1/128e et 1/512e alors que la moyenne de ce taux pour les autres patients est de 1/26e.

Les patients qui avaient un test de Schilling avec facteur intrinsèque normal ne voient pas ce test s'améliorer davantage après traitement par la vitamine B 12.

Cette étude prospective est intéressante, car il s'agit de la première du genre.

La grande fréquence de la malabsorption vraie de la vitamine B 12 constatée au cours de cette étude pourrait s'expliquer par le fait que le premier test de Schilling est effectuée d'emblée avec le facteur intrinsèque.

La vitamine B 12 froide alors apportée n'a pas le temps de modifier l'absorption intestinale de la vitamine B 12 comme elle pouvait le faire auparavant lorsqu'il existait un décalage dans le temps entre le test de Schilling sans facteur intrinsèque et le test de Schilling avec facteur intrinsèque.

NOS CAS

I - DEFINITION DE LA MALADIE DE BIERMER

Cette définition s'avère, on l'a déjà deviné, de plus en plus nécessaire.

Avant d'envisager nos cas, il nous a semblé opportun de tenter de cerner la définition de la maladie de Biermer, en 1975.

A - LES SYMPTOMES CLINIQUES

Les symptômes cliniques de cette maladie consistent en l'apparition progressive et bien tolérée, tout au moins au début, d'une anémie associée à des signes digestifs et/ou neurologiques.

B - LES SIGNES HEMATOLOGIQUES

Les signes hématologiques périphériques sont ceux d'une pancytopénie.

Le volume, la forme et le contenu des hématies, la polysegmentation du noyau des polynucléaires, une discrète thrombopénie témoignent d'un asynchronisme de maturation dû au déficit en vitamine B 12 nécessaire à la synthèse du D.N.A.

Le myélogramme montre en général une moëlle riche, basophile, avec mégaloblastes et mégalocytes. La coloration de Perls est négative.

Ces signes hématologiques ne sont cependant pas spécifiques de la maladie de Biermer, mais la conséquence ainsi que la glossite de la carence en vitamine B 12.

La carence en folates entraîne les mêmes signes hématologiques.

Le dosage de la vitamine B 12 sérique montre habituellement, dans la maladie de Biermer non traitée, des taux inférieurs à 80 pg/ml et bien souvent inférieurs à 50 pg/ml. (Les chiffres normaux varient entre 180 et 400 pg/ml). Encore est-il nécessaire pour trouver un chiffre bas que le malade n'ait pas, bien entendu, été traité auparavant par de la vitamine B 12.

Le dosage de l'acide folique sérique révèle au cours de la maladie de Biermer le plus souvent des chiffres normaux (8 + ou - 3 ng/ml) ou élevée d'acide folique sérique. Des chiffres bas peuvent cependant se rencontrer dans la maladie de Biermer.

De tout ce qui précède, il ressort que le tableau hématologique n'a rien de spécifique. Il n'en reste pas moins qu'une anémie mégaloblastique avec vitamine B 12 effondrée, folates sériques normaux ou hauts, a quelque chance d'être Biermérienne.

C - L'ESTOMAC DANS LA MALADIE DE BIERMER

1) Histologie

Il existe dans la maladie de Biermer une gastrite chronique du fundus.

Les gastrites chroniques ont été classées par SCHINDLER R. (63) en fonction de l'importance des lésions en trois types :

- la gastrite chronique superficielle :

Il n'y a pas d'atrophie appréciable des cellules pariétales mais il existe une légère diminution de la masse pariétale totale.

La structure des cellules mucoïdes de surface est quasi normale.

Il existe une infiltration superficielle par des cellules rondes mononucléées, en général confinées dans la région des glandes.

- la gastrite chronique atrophique.

Les lésions sont plus sévères et révèlent des caractères plus nets de chronicité.

Il y a une infiltration par des cellules rondes de la lamina propria, des aspects dégénératifs de la surface épithéliale et une atrophie appréciable des glandes. Il n'y a pas ou très peu de fibrose de la lamina propria. Le nombre total des cellules pariétales est diminué et certaines de ces cellules sont remplacées par des cellules indifférenciées ou mucoïdes.

Le degré de l'atrophie est variable : de discret à total, en rapport avec le nombre de cellules pariétales.

On distingue deux types de gastrites chroniques

atrophiques selon leur localisation : multifocale ou diffuse.

- l'atrophie gastrique

C'est le terme ultime de l'évolution de la gastrite chronique.

L'épaisseur de la muqueuse est réduite. L'atrophie des cellules pariétales est totale. Il existe des lésions dégénératives étendues au niveau de l'épithélium de surface avec des métaplasies de type intestinal.

Ce qui différencie ce stade du précédent, c'est la discrétion de l'infiltration par des cellules rondes et l'importance de la fibrose.

DEBRAY Ch. (15) et coll. ont montré qu'au cours de la maladie de Biermer les aspects histologiques de la gastrite chronique n'ont rien de spécifique et sont d'intensité variable.

JOSKE R.A. et Coll. (38) notent que 40 % des malades, atteints d'anémie de Biermer ont une atrophie gastrique, 51 % ont une gastrite chronique atrophique et 9 % ont une gastrite chronique superficielle.

Les mêmes auteurs notent que dans la population, 29 % des personnes âgées de plus de 60 ans ont une atrophie gastrique.

ODGERS R.J. et WANGEL A.G. (55) ont noté une anomalie de distribution des mononucléaires contenant de l'IgA avec une diminution considérable du taux de l'IgA.

Cependant, BRUS I. et coll. (8) ne sont pas de cet avis et notent qu'il n'y a pas de différence du taux d'IgA des cellules mononucléaires au cours des gastrites chroniques idiopathiques ou des gastrites de l'anémie de Biermer.

La région antrale de l'estomac est histologiquement quasi normale (49).

Il existe une prolifération des cellules endocrines gastrino-sécrétantes avec parfois extension au fundus (13), responsable d'un taux élevé de gastrinémie (23). L'aspect fibroscopique n'a rien de spécifique. Il est variable, fonction bien sûr de l'atteinte histologique. L'aspect classique est celui de lésions en aire nacrée décrite par CHEVALLIER et MOUTIER.

On note aussi assez fréquemment un aspect de formations pseudo-polypoïdes.

2 - Les fonctions sécrétoires gastriques

Elles sont appréciées par le tubage gastrique avec stimulation à l'histamine ou avec des produits à action similaire.

Les volumes de suc gastrique recueillis sont très réduits et l'acidité libre a disparu.

L'achlorhydrie est à elle seule insuffisante pour définir la maladie de Biermer car, dans certains cas, une diminution de la sécrétion gastrique peut survenir secondairement au cours de la malabsorption intestinale (25) ou du fait d'avitaminose B 12 d'origine non biermérienne (45).

Elle se voit bien sûr au cours de l'atrophie gastrique idiopathique.

Le dosage du facteur intrinsèque gastrique est de technique difficile.

Les chiffres normaux obtenus par la technique de WOLFF R. et NABET P. (78) lors de l'état basal ou après stimulation à l'histamine sont supérieurs à 20 unités/ml.

Le parallélisme entre la sécrétion du facteur intrinsèque et celle des sécrétions chlorhydropeptiques, s'il reste généralement valable, n'est cependant pas absolu (43).

- Nous avons déjà vu le cas de l'anémie de Biermer dite juvénile (68).

- Quelques malades ont une malabsorption de la vitamine B 12 lorsqu'elle est mesurée par un test de Schilling avec vitamine B 12 liée aux protéines alimentaires, mais cette absorption devient normale lorsque ce test est fait avec de la vitamine B 12 non liée aux protéines (16).

- Les patients avec une atrophie gastrique idiopathique ou après chirurgie ont une sécrétion diminuée de facteur intrinsèque lors de l'état basal, mais devenant suffisante après stimulation alimentaire ou pharmacologique (75) (1).

- Enfin, des études surveillant le devenir de patients atteints d'atrophie gastrique apparemment idiopathique ont constaté que la survenue d'une anémie de Biermer n'était pas habituelle (67).

Il n'est cependant pas fait mention dans toutes ces études du taux de sécrétion du facteur intrinsèque gastrique.

De cette étude gastrique, il ressort que ni les données histologiques, ni les données biochimiques ne sont spécifiques de la maladie de Biermer.

D - L'IMMUNOLOGIE DANS LA MALADIE DE BIERMER

Les désordres auto-immuns semblent assez spécifiques de la maladie de Biermer.

Ils ont permis de découvrir un caractère génétique (76), de faire une liaison avec d'autres maladies auto-immunes : certains diabètes insulino-dépendants, certaines hypothyroïdies, certaines hyperthyroïdies.

Les résultats de ces études immunologiques ont été résumés par GOLDBERG L.S. (24) et SAMLOFF I.S. (60).

On distingue deux types d'anticorps anti-facteur intrinsèque sériques :

- le type I, bloquant, est décelé dans 60 % des cas d'anémie de Biermer pour GOLDBERG L.S., dans 70,1 % des cas pour SAMLOFF I.S.
- le type II, précipitant, est décelé dans 30 % des cas d'anémie de Biermer pour GOLDBERG et dans 34,5 % des cas pour SAMLOFF.

Ce type II d'anticorps n'est retrouvé que lorsque le type I a été trouvé.

Ces anticorps anti-facteur intrinsèque pourraient jouer un rôle physiopathologique important dans la malabsorption intestinale de la vitamine B 12.

Chez des malades atteints de maladie de Biermer avec des taux diminués de facteur intrinsèque, ils pourraient inactiver en effet le peu de facteur intrinsèque encore sécrété (57).

Les anticorps anti-facteur intrinsèque, en effet, peuvent pénétrer dans la lumière gastrique par trois voies : exsudation de plasma, déglutition de salive et production locale d'anticorps.

Ces auto-anticorps sont des IgG, qu'il s'agisse des anticorps sériques ou gastriques.

Parfois cependant, ils ont, au niveau de l'estomac, la structure d'une IgA sécrétoire (69).

ROSE M.S. et CHANARIN I. (57) étudiant la malabsorption de la vitamine B 12 liée au facteur intrinsèque, par le test de Schilling, notent que celui-ci est au plus bas chez les malades qui ont à la fois des anticorps anti-facteur intrinsèque dans le sérum et dans le suc gastrique.

Ces anticorps anti-facteur intrinsèque peuvent être dosés dans le liquide gastrique où on les trouve sous deux formes : liés au facteur intrinsèque ou libres.

L'importance diagnostique des anticorps anti-facteur intrinsèque est très grande puisqu'ils ne sont pratiquement retrouvés que chez les malades atteints d'anémie

de Biermer, à l'exception de quelques malades atteints de thyrotoxicose, d'hypothyroïdies et de diabètes insulino-dépendants.

Ils représentent le signe essentiel permettant de distinguer la gastrite atrophique dite idiopathique de la gastrite atrophique de la maladie de Biermer, mais leur présence n'est pas constante.

La fréquence des anticorps anti-cellules pariétales est très élevée au cours de la maladie de Biermer, variant de 83 % pour SAMLOFF à 90 % pour GOLDBERG.

Ceci ne représente cependant pas un argument diagnostique car ces anticorps sont trouvés chez 5 à 8 % de la population comprise entre 30 et 60 ans et chez 14 % des femmes âgées de plus de 60 ans (37).

Ces anticorps sont également trouvés chez 60 % des malades qui ont une gastrite atrophique (18), et chez un pourcentage variable de malades atteints d'une maladie de la thyroïde (24).

L'absence d'anticorps anti-cellules pariétales, inhabituelle, doit faire discuter le diagnostic de maladie de Biermer. En effet, parmi les malades atteints d'anémies mégaloblastiques, seuls les patients atteints de maladie de Biermer ou de maladie de Biermer associée à d'autres désordres ont des anticorps anti-cellules pariétales (18).

Les anticorps anti-thyroïdes sont retrouvés chez environ 35 % des malades ayant une anémie de Biermer (64).

E - LES TESTS D'ABSORPTION DE LA VITAMINE B 12.

De tous les tests d'absorption de la vitamine B 12, le plus utilisé est celui décrit par SCHILLING R.F. (64). Il doit être complété par un second test, dit contre-épreuve, réalisé quelques jours plus tard, où, à la vitamine B 12 radioactive, on associe du facteur intrinsèque gastrique.

La mesure de la radioactivité urinaire, au cours de ce test, montre des chiffres inférieurs à 5 % de la radio-activité ingérée, voire voisins de 1 à 2 %.

Ce pourcentage faible de radioactivité urinaire est corrigé dans la contre-épreuve et devient normal en l'absence de malabsorption intestinale.

A cette technique s'est progressivement substituée la technique du test de Schilling double, mise au point par KATZ J.H. (39), modifiée par BELL T.K. (2).

Il s'agit d'un test étudiant d'emblée, au cours du même temps, l'absorption de la vitamine B 12, sans et avec facteur intrinsèque ajouté.

Les résultats sont exprimés en pourcentage d'excrétion urinaire de vitamine B 12 et ils doivent, chez le sujet normal, être supérieurs à 10 % dans les deux cas.

BRASSINNE A. (6) a étudié l'excrétion urinaire de la vitamine B 12 radioactive, après administration simultanée de la vitamine B 12 libre marquée par le cobalt 58 et de la vitamine B 12 liée à un facteur intrinsèque d'origine humaine marquée par le cobalt 57.

Cette étude a été comparée à une autre faite après administration unique de vitamine B 12 marquée par le cobalt 57, dans deux groupes de sujets normaux (16 tests simples, 20 tests doubles) et dans 26 cas de malades atteints d'anémie de Biermer, tous ces malades ayant eu un test simple, puis un test double.

L'auteur conclut que dans l'anémie de Biermer, l'excrétion urinaire de vitamine B 12 libre au cours du test double est toujours supérieure à celle observée au cours du test simple et peut même atteindre des valeurs normales.

Ceci est dû à un échange dans la lumière digestive lors du test double des deux vitamines B 12 marquées vis à vis du facteur intrinsèque, phénomène bien connu in-vitro (17). Au cours du test double, il semble que seul le rapport cobalt 57-cobalt 58 permette de distinguer le groupe des anémies de Biermer du groupe contrôle.

Il existe cependant une zone de chevauchement pour le rapport compris entre 1,3 et 1,5 - alors qu'il n'y a aucune superposition entre ces deux groupes au cours du test simple.

Ces tests d'absorption ont un grand intérêt diagnostique lorsqu'ils sont typiques : non absorption de la vitamine B 12 marquée, puis correction de cette absorption par adjonction de facteur intrinsèque.

Mais nous avons vu qu'il existait parfois au cours de la maladie de Biermer une malabsorption intestinale de la vitamine B 12 dont la régressivité pouvait être longue à survenir.

F - LE TEST THERAPEUTIQUE

Le test thérapeutique, par la crise réticulocytaire qu'il provoque n'a de valeur que s'il est conduit avec des doses thérapeutiques qui ne soient pas pharmacologiques. Or, le plus souvent, les doses données sont pharmacologiques et entraînent, qu'il s'agisse d'une carence en vitamine B 12 ou d'une carence en folates, une crise réticulocytaire.

En conclusion, il ressort de cet essai de définition, qu'il n'y a pas de critères de référence pour affirmer le diagnostic de maladie de Biermer, en 1975.

En tenant compte d'une communication personnelle de Madame ZITTOUN J., nous avons classé comme maladies de Biermer, les anémies mégaloblastiques où, en plus d'une achlorhydrie histamino-résistante et d'un taux faible ou nul de facteur intrinsèque dans le liquide gastrique, on mettait en évidence deux des trois paramètres suivants :

- un test de Schilling avec contre-épreuve de type biermérien ou un test double avec un rapport d'excrétion urinaire inférieur à 1,3 ;

- un terrain immunologique évocateur, avec des anticorps anti-facteur intrinsèque sériques de type I ;

- un dosage de la vitamine B 12 montrant un taux bas en l'absence de tout traitement antérieur.

II - <u>TECHNIQUES D'ETUDE</u>

a) <u>Les examens hématologiques</u> courants et les <u>myélogrammes</u> ont été effectués dans les Laboratoires d'hématologie du Centre Hospitalier Intercommunal de Villeneuve-St-Georges ou du Centre Hospitalier Universitaire Henri Mondor.

b) Le <u>test de Schilling</u> a été réalisé par Madame YVART J. au Centre des Isotopes du C.H.U. Henri Mondor selon la technique du test double mise au point par BELL T.K., comprenant l'absorption de vitamine B 12 marquée par le cobalt 58 et de vitamine B 12 marquée par le cobalt 57 liée au facteur intrinsèque, suivi de deux "flushing doses" de 1.000 γ de vitamine B 12 : l'une, deux heures après cette absorption ; l'autre, 24 heures plus tard. Les urines sont recueillies pendant 48 heures.

Les résultats montrent des pourcentages d'excrétion urinaire supérieurs à 10 % de la dose ingérée avec et sans facteur intrinsèque.

c) Le <u>dosage de la vitamine B 12 circulante sérique</u> a été effectué par Madame ZITTOUN J. dans le Laboratoire d'hématologie du Professeur Agr. SULTAN au C.H.U. Henri Mondor en utilisant un dosage microbiologique par le lactobacillus Leichmanii ATCC 7830 (54).

Les chiffres normaux sont compris entre 180 et 400 pg/ml.

d) <u>Le dosage des folates sériques</u> a été effectué dans le même Laboratoire en utilisant le lactobacillus Casei ATCC 7469 (74).

Les taux normaux sont de 8 (+ ou - 3) ng/ml.

e) <u>Le test de charge en folates</u> a été effectué dans le même Laboratoire en suivant la technique décrite par CHANARIN I. et coll. (11) qui comporte l'administration quotidienne de 15 mg d'acide folique pendant 48 heures, trois jours avant le test.

Le jour de l'épreuve, qui est pratiquée à jeun, on prélève du sang avant et après la prise per os de 40 mcg/kg d'acide folique, toutes les 1/2 heures pendant 3 heures.

Les folates sériques sont dosés habituellement par le streptococcus faecalis ATCC 8043 ou, plus exceptionnellement, par le lactobacillus Casei ATCC 7469.

Les chiffres normaux montrent des taux de folémie sérique, lors du dosage par le streptococcus faecalis, supérieurs à 40 ng/ml de la 60e à la 120e minute.

f) <u>Le dosage du facteur intrinsèque</u> dans le liquide gastrique avant et après stimulation a été effectué dans le même Laboratoire selon la technique de WOLFF R. et NABET P. (78).

Les résultats normaux sont supérieurs à 20 u/ml.

g) <u>Les dosages d'anticorps anti-facteur intrinsèque</u> sériques et gastriques ont été effectués dans le même laboratoire selon la technique de GOTTLIEB C. (27) pour le type I. et de SAMLOFF I.M. (60) pour le type II.

h) <u>Les anticorps anti-cellules pariétales et anti-thyroïde</u> ont été recherchés par le Docteur EYQUEM de l'Institut Pasteur.

i) <u>Les biopsies gastriques</u> ont été faites sous

contrôle de la vue au cours des fibroscopies pratiquées au Centre Hospitalier Intercommunal de Villeneuve-St-Georges.

j) Les biopsies du grêle ont été faites au moyen de la sonde de DEBRAY Ch. et examinés à la loupe binoculaire, puis par les techniques histologiques habituelles.

k) Le dosage pondéral de la stéatorrhée a été fait par le Docteur GOIFFON.

Les chiffres normaux sont inférieurs à 5 g/24 heures.

l) L'absorption du D-xylose a été étudiée par son pourcentage d'excrétion urinaire après la prise orale de 5 g de D-xylose, selon la technique de SANTINI R. (61). Les chiffres normaux sont supérieurs à 25 %.

m) Les examens divers : bilan phospho-calcique, protéines sériques, électrophorèse et immunoélectrophorèse, protéinurie, fer sérique, bilan hépatique ont été faits au C.H.I. de Villeneuve-Saint-Georges, ainsi que les tubages gastriques avec stimulation à l'Histamyl.

III - OBSERVATIONS

Observation 1.

Monsieur CAM., âgé de 69 ans en 1971, est hospitalisé pour une anémie : 2.600.000 G.R. et 9,2 g. d'hémoglobine pour 100 ml.

Ce malade n'a pas d'antécédents particuliers et son histoire date de 15 mois. A cette époque, on découvre un diabète discret, traité par les sulfamides.

Cinq mois après le début de traitement, le malade devient asthénique, anorexique, et deux mois plus tard, apparaissent une inflammation au niveau de la langue qui devient rouge, oedématiée, des brûlures épigastriques, une irritation anale. Un éréthisme cardiaque gêne ce malade.

Une consultation, après une épreuve d'hyperglycémie provoquée, amène la modification du traitement anti-diabétique : association de biguanide (metformin) et de sulfamide.

Les signes d'inflammation vont progressivement disparaître, mais l'asthénie persistante et un amaigrissement de 6 kgs en 8 mois conduisent Monsieur CAM. à consulter à nouveau, un mois avant l'hospitalisation.

Une numération est alors faite et montre 1.730.000 G.R. Le malade reçoit alors, sans autres examens complémentaires, six injections intramusculaires de vitamine B 12, si bien qu'au début de l'hospitalisation, le nombre de globules rouges est monté à 2.600.000/mm3.

L'examen clinique, à son arrivée dans le service, met en évidence une coloration cutanée qui fait évoquer, en plus de l'anémie, un subictère, mais la bilirubinémie est à 12 mg/l.

Le foie est de volume normal, le transit également.

On ne trouve pas de signe de glossite ; il n'y a pas de troubles sensitifs.

La biologie, outre la macrocytose (V.G.M. à 110 $\mu 3$), montre une neutropénie (1.750 P.N.) et une hypoplaquettose (95.000).

Le fer sérique est normal. Le myélogramme montre une moëlle riche avec une lignée rouge active où il existe une discrète anisocytose ; la lignée blanche montre des métamyélocytes géants sans polysegmentation.

Le test de Schilling, fait le 19.5.71, sans facteur intrinsèque, met en évidence une absorption très faible de la vitamine B 12 marquée : 0,4 %.

Le test de Schilling avec facteur intrinsèque, fait cinq jours plus tard, montre une absorption intestinale basse à 2,2 %.

Le tube gastrique révèle une achlorhydrie histamino-résistante avec acidité libre nulle et volume total à 17,5 ml. Il n'y a pas de facteur intrinsèque dans le liquide gastrique.

La recherche d'anticorps anti-cellules pariétales est positive (+). Celle des anticorps anti-facteur intrinsèque sérique et des anticorps anti-thyroïde est

négative. Une stéatorrhée, dosée un mois et demi après le début du traitement vitaminique, est élevée : 11,2 g/ 24 h. L'examen radiologique du grêle est normal.

L'hyperglycémie provoquée confirme le diabète avec une glycémie de départ à 1,20 g et une flèche de 2 g à la 90e minute.

Une biopsie de muqueuse jéjunale avec la sonde de DEBRAY deux mois et demi après le début du traitement est considérée comme normale par le Docteur MARCHE.
Six mois après son hospitalisation, et malgré un traitement bien suivi, une nouvelle épreuve de Schilling faite avec facteur intrinsèque montre que, dans ces conditions, l'absorption de la vitamine B 12 marquée reste basse, à 1,1 %.

Le malade est alors perdu de vue jusqu'en juin 1975. Il a suivi, semble-t-il, un traitement correct par la vitamine B 12 parentérale et lors de sa nouvelle hospitalisation de contrôle, les examens hématologiques de routine sont normaux.

Les dosages sériques de vitamine B 12 et de folates montrent respectivement : 320 pg/ml et 13,2 ng/ml.
La nouvelle recherche d'anticorps anti-facteur intrinsèque et anti-thyroïde est négative.

Le test de Schilling double montre une absorption de vitamine B 12 sans facteur intrinsèque à 6 % et avec facteur intrinsèque à 19,3 %.

Il existe toujours une stéatorrhée à 11,10 g/24 h avec 260 g de selles par jour. Cette stéatorrhée est faite surtout de savon et d'acides gras et ne s'associe

à aucun signe de la série pancréatique : pas de douleurs, pas de calcifications, pas de modifications du cadre duodénal, dosages enzymatiques normaux, mais il n'y a pas eu de tubage pancréatique.

L'immuno électrophorèse des protides est normale, il n'y a pas de protéinurie, la calcémie est normale.

En conclusion, chez ce malade ayant une anémie de Biermer vraie :

- achlorhydrie histamino-résistante,
- absence de facteur intrinsèque dans le liquide gastrique,
- existence d'anticorps anti-cellules pariétales,
- dernier test de Schilling de type biermérien,

il existe une malabsorption intestinale de la vitamine B 12 six mois au moins après le début du traitement. Cette malabsorption est réversible puisque, quatre ans après le début du traitement, le test de Schilling montre que l'absorption de la vitamine B 12 est corrigée par l'adjonction de facteur intrinsèque.

Il faut noter aussi la présence et la persistance d'une discrète stéatorrhée.

Observation 2.

Monsieur PER., 66 ans, est hospitalisé pour l'existence d'une diarrhée au long cours avec amaigrissement de 5 kg en un an.

Cette diarrhée ancienne d'un an s'est accrue depuis trois mois. Elle est faite de 4 à 5 selles par jour, non glaireuses, sans sang, ni pus. Il n'y a pas de douleurs. L'examen trouve une hépatomégalie de 16 cm sur la ligne mammelonnaire. Il n'y a ni splénomégalie, ni ascite, ni oedèmes des membres inférieurs. Il existe une pigmentation cutanée nette avec une discrète dépilation.

Les examens hématologiques montrent une hémoglobine à 8,5 g pour 100 ml ; le volume globulaire moyen est à 119 µ 3. La ponction sternale compte 31 % de mégaloblastes.

Les dosages de folates et de vitamine B 12 sériques, faits le 21.2.75, sont respectivement de 2,7 ng/ml et 50 pg/ml. Le test de Schilling double, fait le 6.3.75, montre une élimination urinaire de 4 % sans facteur intrinsèque et de 6 % avec facteur intrinsèque.

Le tubage gastrique met en évidence une achlorhydrie histamino-résistante avec absence d'acidité libre et volume total à 23 cc. Il existe un taux bas de facteur intrinsèque à 14,5 u/ml et après stimulation, ce taux ne dépasse pas 16 u/ml.

Il n'y a pas d'anticorps anti-facteur intrinsèque dans le suc gastrique.

Dans le sérum, il existe des anticorps anti-facteur

intrinsèque de type I à un taux élevé : 1/320e, et de type II. Les anticorps anti-cellules pariétales sont positifs : +++. Les anticorps anti-thyroïde sont également positifs, au 1/25e.

La fibroscopie gastrique révèle la présence de pseudo-polypes antraux et la biopsie montre une gastrite interstitielle du fundus et une hyperplasie polypoïde antrale.

La stéatorrhée est à 6,70 g/24 h. L'hyperglycémie provoquée per os montre une flèche à 1 g à la 60e minute avec une glycémie de départ à 1,20 g/l. L'épreuve au D-xylose est à 18,5 %. Le bilan phosphocalcique sanguin et urinaire répété trois jours de suite est normal. Le test de charge en folates est plat : maximum de folémie à 9 ng/ml à la 60e minute. Le transit du grêle montre un grêle fonctionnel modéré et la dernière anse est normale. Les biopsies du grêle proximal ne montrent pas d'anomalies villositaires. Cliniquement, on constate un arrêt spectaculaire de la diarrhée avec le test de Schilling et une réticulocytose à 17,3 %, le 17.3.75, c'est-à dire 9 jours après le début du traitement par la vitamine B 12 et trois jours après le test de charge en folates. L'hémoglobine monte à 11,2 g/pour 100 ml, le 19.3.75.

Le dosage du fer sérique est à 180γ pour 100 ml, avec un coefficient de saturation de la sidérophiline à 80 %. Les fonctions hépatiques sont respectées ; le malade n'est pas éthylique, mais l'aspect histologique de la biopsie hépatique est celui d'une cirrhose micronodulaire avec hématochomatose.

Un second test de Schilling double, fait le 21.3.75,

montre : 15 % sans facteur intrinsèque et 19 % avec facteur intrinsèque.

Un second test de charge en folates, fait le 9.5.75, montre une folémie de départ à 7,2 ng/ml (technique du lactobacillus casei) et un chiffre de folémie maximum à la 90e minute de 18,8 ng/ml.

Un troisième test de Schilling double est fait le 26.3.75 et montre : 4 % sans facteur intrinsèque et 19 % avec facteur intrinsèque.

Un troisième test de charge en folates sera fait le 26.6.75, après charge parentérale en acide folique, et montrera une courbe d'hyperfolatémie basse avec un taux de folates sériques maximum à la 90e minute de 26 ng/ml.

En conclusion, ce malade semble bien avoir une maladie de Biermer vraie.

En effet, il présente :

- une anémie mégaloblastique,
- une achlorhydrie histamino-résistante,
- une carence profonde en vitamine B 12,
- un taux élevé d'anticorps anti-facteur intrinsèque de type I, des anticorps de type II, des anticorps anti-cellules pariétales et anti-thyroïde.
- deux tests de Schilling sur trois sont pathologiques : le premier non corrigé par le facteur intrinsèque, le dernier de type biermérien, le second normal, de signification discutée.

Cette forme de maladie de Biermer est cependant atypique pour les traits suivants : facteur intrinsèque

présent en faible quantité, gastrite interstitielle et non atrophique, taux bas de folates sériques initial, non expliqué par une carence alimentaire et peut-être due à un trouble de l'absorption des folates.

Les études de l'absorption montrent une discrète stéatorrhée et une malabsorption initiale de la vitamine B 12 avec facteur intrinsèque. Quant à la signification du test de charge en folates, elle nous échappe pour l'instant. Son caractère persistant après charge en folates y compris par voie parentérale est peut-être expliqué par des anomalies du grêle dues à la carence en vitamine B 12 et aussi peut-être en folates. Ce fait peut également être à rapprocher de résultats analogues obtenus chez quelques sujets atteints d'hématochromatose idiopathique et dont il ne sera pas fait mention davantage ici.

Observation 3

Madame COR., 64 ans, est hospitalisée pour une anémie majeure : 7,4 d'hémoglobine pour 100 ml.

L'anamnèse de cette malade révèle l'existence :

- d'une lithiase vésiculaire, connue depuis 2 ans, s'étant manifestée par des crises de coliques hépatiques,
- d'un problème hémorroïdaire, connu de longue date, ayant entraîné récemment des rectorragies au cours d'un épisode de constipation opiniâtre,
- d'une hernie hiatale avec pyrosis, connue trois semaines avant l'hospitalisation,
- d'une pyorrhée ayant entraîné l'extraction de toutes ses dents, cinq mois avant l'hospitalisation. Les seuls médicaments, pris de façon épisodique, sont de l'acide acétyl-salicylique et de la noramydopyrine. Le régime est normal.

L'inspection de la malade met en évidence la pâleur cireuse, une discrète bouffissure du visage sans signes d'hypothyroïdie francs.

L'examen clinique montre une perlèche, une glossite discrète, et reste normal, à l'exception de paquets hémorroïdaires prolabés. Il n'existe pas de signes fonctionnels de glossite, pas de signes neurologiques, pas de diarrhées.

Les manifestations fonctionnelles de l'anémie datent de trois mois.

La biologie montre un volume globulaire moyen à 126.

Il n'existe pas de leucopénie, ni d'hypoplaquettose.

La ponction sternale montre une moëlle riche, bleue, avec quelques mégaloblastes et une dysérythropoïèse avec corps de Jolly. Le fer sérique est à 168 gamma. Le test de Coombs est négatif.

Les dosages de vitamine B 12 et de folates sériques sont respectivement de 60 pg/ml et 11,4 ng/ml.

Le test de Schilling double d'emblée montre une excrétion urinaire de vitamine B 12 de 6,6 % sans facteur intrinsèque et de 10,6 % avec facteur intrinsèque.

Un second test de Schilling sans facteur intrinsèque sera fait après dix jours de traitement et montrera un résultat de 0,8 %.

La fibroscopie gastrique et les biopsies faites montrent une gastrite modérée avec subatrophie de la muqueuse. Le tubage gastrique montre l'existence d'une achlorhydrie histamino-résistante avec volume sécrétoire bas et l'absence de facteur intrinsèque dans le suc gastrique.

Il existe des anticorps anti-cellules pariétales au 1/5e ; il n'y a pas d'anticorps anti-facteur intrinsèque.

Le test de Goiffon est normal, confirmant la constipation avec irritation colique. L'absorption du D-xylose est satisfaisante.

L'albuminémie, le bilan phosphocalcique sont normaux.

L'examen radiologique du grêle est normal. Le test de charge en folates est normal : folémie supérieure à 40 ng/ml à la 60e et à la 90e minutes.

Sous traitement vitaminique (1.000 gamma/24 h), la crise réticulocytaire survient le 7e jour (11 %).

En conclusion, il s'agit d'une malade atteinte d'une maladie de Biermer typique :

- anémie mégaloblastique,
- taux sérique de la vitamine B 12 bas,
- achlorhydrie histamino-résistante et absence de facteur intrinsèque dans le suc gastrique,
- test de Schilling de type biermérien,
- existence d'anticorps anti-cellules pariétales.

Cependant, l'atrophie gastrique est modérée et il n'y a pas d'anticorps anti-facteur intrinsèque sériques. L'absorbtion intestinale de la vitamine B 12 est normale, ainsi que celle du D-xylose.

OBSERVATION 4.

Monsieur LAC., âgé de 63 ans, est hospitalisé pour dyspnée d'effort, asthénie, anorexie avec amaigrissement de 5 kgs, apparues depuis deux mois.

L'interrogatoire ne révèle pas d'antécédents médico-chirurgicaux particuliers.

Le régime alimentaire était jusqu'alors normal.

L'examen, outre la pâleur et un discret subictère, met en évidence une pigmentation brunâtre, veloutée au toucher, apparue depuis deux mois, siégeant au niveau des aisselles, du cou, de la face interne du genou droit et du creux poplité, de la face postérieure de la cuisse et dans la région péri-anale. En fait, ces lésions pigmentées ont débuté par un prurit entraînant des lésions de grattage et, ce qui pouvait faire évoquer un acanthosis nigricans, s'est révélé, grâce à une biopsie cutanée, être des lésions pigmentaires secondaires à un eczéma, réversibles. Il existait également un vitiligo.

L'examen, par ailleurs, montre une langue dépapillée, épaissie, avec sensations locales de piqûres et discrète agueusie. Ce malade est édenté et porte des prothèses mal adaptées et mal entretenues.

Le transit intestinal est normal, sans diarrhée, ni constipation.

Le reste de l'examen est normal. Il n'y a pas de troubles sensitifs, notamment.

La biologie confirme l'anémie : 6,9 g/100 ml d'hémoglobine, et montre son caractère macrocytaire : V.G.M. à 117 μ^3. Le fer sérique est à 34 γ /100 ml. Le test de Coombs est négatif et la bilirubinémie est à 34 mg/l avec 31 mg/l de bilirubine non conjuguée.

Le médullogramme montre une mégaloblastose à 48 %.

Les dosages de vitamine B 12 et de folates sériques montrent des taux respectivement à : 65 pg/ml et 3,3 ng/ml.

La fibroscopie montre un aspect de gastrite atrophique, que l'histologie confirme.

Le tubage gastrique avec stimulation ramène un volume sécrétoire inférieur à 14 ml avec absence d'acidité libre. Le dosage du facteur intrinsèque dans le suc gastrique, fait à deux reprises, sans et avec stimulation histaminique, montre : 1,7 u/ml la première fois et 0 u/ml, avant et après stimulation la seconde fois.

La recherche d'anticorps anti-facteur intrinsèque est positive pour le type I (+) et le type II (++).

Il existe des anticorps anti-cellules pariétales au 1/5e et anti-thyroïde au 1/25e.

Le premier test de Schilling double, fait le 24.4.75 avant tout traitement, est à 6,5 sans facteur intrinsèque et à 12 % avec facteur intrinsèque.

La crise réticulocytaire à 17,8 % survient quatre jours après ce test de Schilling et l'hémoglobine est à 12 g/100 ml, le 16.5.75, mais il faut noter que le malade

a reçu deux culots de sang après le test de Schilling.

Un second test de Schilling est fait le 14.5.75, après traitement vitaminique et montre 3 % sans facteur intrinsèque et 17 % avec facteur intrinsèque.

L'étude intestinale va révéler par ailleurs :

- par le test de Goiffon, une irritation colique et un dysmicrobisme ;
- une stéatorrhée à 17,5 g/24 h avec prédominance d'acides gras et de savons ;
- une excrétion urinaire du D-xylose à 6 % ;
- une hyperglycémie provoquée per os normale ;
- un test de charge en folates, fait le 30.4.75, plat : 22 ng/ml à la 90e minute ;
- un grêle fonctionnel discret, par l'examen radiologique.

Il n'y a pas de parasites dans les selles.

Les autres examens complémentaires montrent une albuminémie et une immunoélectrophorèse des protéines normales, des chiffres de calcémie et de phosphorémie normaux, mais la calciurie est inférieure à trois reprises à 81 mg/24 h et la phosphaturie à 340 mg/24 h.

En conclusion, il s'agit là d'une maladie de Biermer indiscutable avec :

- anémie mégaloblastique
- gastrite atrophique avec achlorhydrie histamino-résistante et absence de facteur intrinsèque,
- taux sérique bas de vitamine B 12,
- existence d'anticorps anti-facteur intrinsèque, anti-cellules pariétales et anti-thyroïde,

- test de Schilling de type biermérien.

Il n'y a pas de malabsorption intestinale de la vitamine B 12 mais il existe :

- une stéatorrhée sans signes en faveur d'une insuffisance pancréatique externe : pas de douleurs, pas de calcifications ni de modifications du cadre duodénal à la radiographie, dosages enzymatiques normaux, mais il n'y a pas eu de tubage pancréatique ;
- un test de charge en folates anormal ;
- une excrétion du D-xylose basse.

Il n'y a apparemment pas de lésions du grêle, mais une exploration intestinale est actuellement en cours.

OBSERVATION 5.

Monsieur ARN., 74 ans, est hospitalisé pour une anémie. Les antécédents de ce malade sont :

- pulmonaires, avec une insuffisance respiratcire secondaire à une bronchite chronique, responsable d'une dyspnée essentiellement expiratoire nécessitant la prise d'un comprimé de corticoïde par jour ;

- digestifs avec sensation de ballonnement post-prandial et éructations. Le transit intestinal est normal.

C'est une asthénie croissante, un récent dégoût alimentaire, électif pour les viandes, une majoration de la dyspnée, qui conduisent ce malade à l'hôpital.

L'anamnèse précise son traitement habituel :anti-arythmique, dogmatil, psycho-stimulant, anti-agrégant, et corticoïde. L'interrogatoire alimentaire confirme une carence importante depuis plusieurs mois.

L'examen clinique montre la pâleur, des hématomes post-traumatiques, une langue dépapillée, des oedèmes discrets des membres inférieurs.

L'auscultation pulmonaire confirme l'existence de sibilants expiratoires.

La palpation de l'abdomen permet de percevoir le bord antérieur de la rate.

L'examen neurologique est normal.

La biologie montre un chiffre de globules rouges à 1.240.000 et un volume globulaire moyen à 130 $\mu 3$.

Il existe une neutropénie inférieure à 1.000 par mm3, une thrombopénie à 32.000. Le fer sérique est à 192 gamma, le Coombs est positif, la bilirubine est normale.

Le médullogramme montre une mégaloblastose importante et des polynucléaires neutrophiles à noyaux polysegmentés.

Les dosages de vitamine B 12 et de folates sériques montrent respectivement : 180 pg/ml et 2,6 ng/ml.

La fibroscopie met en évidence une atrophie très importante du fundus gastrique, atrophie qui sera confirmée par l'histologie.

Le tubage gastrique ramène un volume total de suc gastrique de 77 cc avec disparition de l'acidité libre.

La recherche du facteur intrinsèque est positive, mais à un taux très inférieur à la normale : 1,5 u/ml, et sous stimulation à l'histamine, les chiffres restent inférieurs à la normale : 8,8 u/ml à la 15e minute et 12,6 u/ml à la 30e minute.

Il existe dans le suc gastrique des anticorps anti-facteur intrinsèque libres, mais pas d'anticorps liés.

La recherche dans le sérum d'anticorps anti-facteur intrinsèque est positive pour les deux types connus (+). Il existe des anticorps anti-thyroïdiens au 1/125e, il n'y a pas d'anticorps anti-cellules pariétales.

Le test de Schilling double d'emblée montre, sans facteur intrinsèque, une élimination de 15,5 % de vita-

mine B 12 marquée et, avec facteur intrinsèque, 17 %. Le rapport vitamine marquée + facteur intrinsèque/vitamine marquée simple est de 1,1.

Malgré des culots de sang, le pourcentage des réticulocytes ne s'élève pas franchement, il ne montera à 4 % que cinq jours après l'administration des 2.000 gamma de vitamine B 12 lors du test de Schilling. Le chiffre des plaquettes ne redevient normal que cinq jours après l'administration de vitamine B 12 et avant l'administration de folates . Le chiffre de neutrophiles s'améliorera dans les mêmes délais après vitamine B 12.

Une hyperglycémie provoquée per os montre une flèche basse : 0,30.

Un test de charge en folates montre une courbe basse, témoin à 2,5 ng/ml, 22 ng/ml à la 60e minute, 28 ng/ml à la 90e minute.

L'albuminémie et l'électrophorèse des protides sont normales. La calcémie est normale.

L'examen radiographique du grêle est normal.

Une biopsie de muqueuse jéjunale montre un relief villositaire subnormal avec un discret gonflement de l'axe villositaire par un oedème et un infiltrat lymphoplasmocytaire. Les cellules caliciformes sont normales. Il n'y a pas eu de dosage du D-xylose et de la stéatorrhée. Après traitement par la vitamine B 12 par voie parentérale et traitement per os par la foldine, un nouveau dosage sérique de vitamine B 12 et de folates est fait : 1.000 pg/ml et 5,5 ng/ml.

Un test de Schilling double est fait après ce traitement : il montre 10 % sans facteur intrinsèque et 12 % avec facteur intrinsèque et un rapport à 1,2.

En conclusion, ce malade a une maladie de Biermer avec :

- une anémie mégaloblastique,
- une gastrite athophique avec achlorhydrie histamino-résistante,
- des anticorps anti-facteur intrinsèque dans le sérum et dans le liquide gastrique, des anticorps anti-thyroïde.

Il faut cependant noter qu'il existe :

- un taux sérique assez élevé de vitamine B 12 à 180 pg/ml,
- une sécrétion faible mais présente de facteur intrinsèque,
- un test de Schilling double non typique, mais l'étude du rapport à 1,1 rapproche ce résultat de celui obtenu chez les bierrmériens.

Il semble donc que la carence alimentaire en folates ait permis de dépister une anémie de Biermer latente.

La seule anomalie intestinale, le test de charge en folates plat, mérite discussion car elle est peut-être due à la carence alimentaire en folates.

DISCUSSION DE NOS CAS ET DE LA LITTERATURE

I - NOS CAS

Il faut remarquer que devant la multiplicité des examens nécessaires pour explorer ces malades, il n'a pas été possible dans tous les cas de réaliser tous les examens souhaitables. Néanmoins, nous allons essayer de discuter ces observations, surtout en ce qui concerne les anomalies morphologiques et fonctionnelles de l'intestin grêle.

Ces cinq malades semblent bien avoir une maladie de Biermer, cependant nous avons vu qu'il existait quelques discordances (cf. Tableau I).

1) La biopsie de la muqueuse de l'intestin grêle a été faite dans trois cas (I, II, V). Nous n'avons pas fait le travail énorme qui consiste à mesurer la taille des noyaux, des cellules et des villosités, mais les trois examens histologiques nous ont semblé normaux.

2) La diarrhée n'a été notée que dans un cas (II). Elle a disparu de façon spectaculaire dès les "flushing doses" du premier test de Schilling.

3) L'excrétion urinaire du D-xylose a été dosée dans trois cas (II, III, IV). Elle est faible dans le cas II et très basse dans le cas IV. Mais dans ce cas, nous avons vu qu'il semblait exister une maladie intestinale qui est actuellement en cours d'exploration. Outre cette anomalie, les tests de charge en folates sont plats et il existe une stéatorrhée importante à 17,5 g/24 h.

4) La stéatorrhée a été dosée chez trois malades (I, II, IV). Il n'existait chez eux aucun signe clinique, radiologique, ou biologique de la série pancréatique. Cependant, il n'y a eu, dans aucun cas, de tubage pancréatique, et une maladie pancréatique ne peut donc être éliminée de façon formelle.

Dans le cas I, la stéatorrhée persiste quatre ans après le diagnostic et la mise au traitement. Elle est à un taux modéré alors que la malabsorption intestinale initiale de la vitamine B 12 s'est réparée. La radiographie et la biopsie muqueuse du grêle sont normales. La cause de la stéatorrhée nous échappe pour l'instant chez ce malade, difficile à explorer et refusant les séjours prolongés à l'hôpital.

Dans le cas II, la stéatorrhée est faible (6,72 g/24 h) et on ne la discutera pas.

Dans le cas IV, il existe en plus de la maladie de Biermer une carence en folates. On note chez ce malade un trouble à l'excrétion urinaire du D-xylose et des tests de charge en folates bas. Bien que ce malade ait un transit radiographique du grêle apparemment subnormal (grêle fonctionnel modéré), une étude du grêle plus approfondie, actuellement en cours, est nécessaire. Il faut noter cependant qu'il n'y a pas de malabsorption intestinale de la vitamine B 12.

5) Deux des cinq malades (I, II) avaient une malabsorption initiale de la vitamine B 12 non corrigée par l'adjonction de facteur intrinsèque.

Dans le cas I, typique, il faut noter la longueur

de la réparation de cette malabsorption, au moins supérieure à six mois après le début du traitement. Nous avons vu que cela se rencontrait dans la littérature mais, cependant, un délai de réparation aussi long est assez rare.

Dans le cas II, la discussion est plus difficile. Si on ne tient compte que des premiers et troisième tests de Schilling, on note une réparation de la malabsorption intestinale comme dans le cas I, mais plus rapide, en se demandant toutefois si la carence en folates n'a pas joué un rôle dans ces résultats. Il semble que non, puisque la carence en folates persistait au moment du troisième test. Si on tient compte du deuxième test de Schilling, force est d'admettre que des anomalies de la muqueuse intestinale ont été temporairement réparées par le traitement permettant au peu de facteur intrinsèque sécrété de jouer son rôle.

De cette étude, nous ne pouvons retirer que quelques notions à exploiter dans des travaux ultérieurs :

- la nécessité d'une façon générale de redéfinir la maladie de Biermer,
- la nécessité d'étudier rapidement tous les paramètres d'absorption avant toute administration de vitamine B 12 et d'acide folique, donc avant le test de Schilling et le test de charge en folates,
- la nécessité de compléter cette étude par des études bactériologiques intestinales qui manquent ici,
- la nécessité d'étudier plus finement la structure villositaire du grêle proximal, mais aussi distal,
- la nécessité enfin, de tenir compte de la carence en acide folique éventuellement associée pour l'interprétation des résultats.

TABLEAU I

CAS	Vit. B12 pg/ml	Folates ng/ml	HCL gas-trique	F.I. normal= +20u/ml	AC/F.I.	AC/Cellule pariétale	AC/F.I. suc	SCHILLING sans F.I.	SCHILLING avec F.I.
I	?	?	-	0	-	+	?	0,4 % 6 %	2,2 % 1,1 % 19,3 %
II	50	2,7	-	14,5	+1/320	+++	-	4 % 15 % 4 % 6,6 %	6 % 19 % 19 % 10,6 %
III	60	11,5	-	0	-	+ 1/5	?	0,8 %	
IV	65	3,3	-	1,7 0	type I+ " II+	1/5 1/100	?	6,5 % 3 %	12 % 17 %
V	180	2,6	-	1,5 inf.) 12,6)	type I+ " II+		Libre+ lié	15,5 % 10 %	17 % 12 %

MALADIE DE BIERMER

II - LA LITTERATURE

Quelle est l'étiologie des signes de malabsorption constatés au cours de la maladie de Biermer ?

La première hypothèse repose sur l'anoxie.

Cependant il n'existe pas de corrélation autre que celle du D-xylose avec les données hématologiques (46). De plus, l'absorption du D-xylose est normale dans les anémies sévères par carence martiale, comme l'ont montré HALSTED J.A. en 1965 (31) et MAYORAL L.G. en 1967 (52). D'autre part, l'amélioration du test au D-xylose se fait rapidement, parfois avant les modifications hématologiques, notamment l'augmentation du taux d'hémoglobine.

La corrélation entre les données hématologiques et la malabsorption du D-xylose n'est pas expliquée.

La carence en vitamine B 12 ne semble ni plus ancienne, ni plus profonde, chez les sujets ayant une malabsorption du D-xylose.

La seconde hypothèse avancée pour expliquer les troubles de l'absorption au cours de la maladie de Biermer repose bien entendu sur les lésions villositaires.

Le travail de FOROOZAN P. et TRIER T.S. (20) fait toujours autorité. Nous avons vu les lésions qu'ils ont décrites et leur disparition parfois lente, néces-

sitant dans certains cas deux mois. Mais ces lésions intestinales n'expliquent sans doute pas tout.

L'étude effectuée par LINDENBAUM J. (46) montre que la malabsorption intestinale de la vitamine B 12 est beaucoup plus fréquente que celle des sucres et des graisses.

Cette discordance pourrait certes s'expliquer par le fait qu'au niveau iléal, la vitamine B 12 disponible pour une éventuelle absorption passive, par diffusion, se trouve en quantité plus faible qu'au niveau jéjunal où sont absorbés les graisses et les sucres.

Cette discordance s'explique plus vraisemblablement par la possibilité d'autres causes de malabsorption intestinale de la vitamine B 12 que les lésions villositaires.

La prolifération bactérienne est une hypothèse intéressante. Elle a été étudiée, comme nous l'avons vu, par GORBACH S.L., en 1971 (26).

Cette prolifération bactérienne joue un rôle certain dans deux cas d'étude de LINDENBAUM J. (46) où l'absorption intestinale de la vitamine B 12 s'est réparée après traitement antibiotique.

Par ailleurs, SHERWOOD W.C. (60) a montré que le traitement par la vitamine B 12 n'a aucune action sur la prolifération bactérienne du malade atteint de maladie de Biermer.

Dans les deux autres cas décrits par LINDENBAUM,

où cette malabsorption intestinale vraie de la vitamine B 12 n'a pas été réversible malgré le traitement vitaminique, les antibiotiques et les extraits pancréatiques, il faut insister sur le fait que ces deux malades avaient un taux d'anticorps anti-facteur intrinsèque particulièrement haut.

Malheureusement, dans cette étude, les anticorps anti-facteur intrinsèque n'ont pas été dosés dans le liquide gastrique, mais il est possible que leur présence empêche l'absorption intestinale en captant le facteur intrinsèque qui peut être encore sécrété en petites quantités et le facteur intrinsèque apporté lors des tests de Schilling.

Ainsi, pour les raisons sus-citées, LINDENBAUM pense que la malabsorption intestinale de la vitamine B 12 au cours de la maladie de Biermer peut être due à différents facteurs :

- les lésions villositaires, et l'auteur souligne l'intérêt d'étudier l'absorption de la vitamine B 12 dans les carences foliques dont les désordres villositaires sont à peu près identiques à ceux de la carence en vitamine B 12,
- la pullulation microbienne
- les anticorps anti-facteur intrinsèque.

o

o o

ANOMALIES MORPHOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES DE L'INTESTIN GRELE DANS LES CARENCES FOLIQUES PRIMITIVES

I - LA MUQUEUSE DE L'INTESTIN GRELE DANS LES CARENCES PRIMITIVES FOLIQUES

Les lésions villositaires intestinales des carences foliques primitives sont décrites de façon relativement contradictoire dans diverses publications.

GOUGH K.R. (28), en 1962, ne trouve aucune anomalie sur des biopsies jéjunales étudiées chez sept patients.

FORSHAW J. (22), en 1964, étudiant les biopsies jéjunales provenant de huit malades atteints d'anémie mégaloblastique par carence folique nutritionnelle ne compte qu'un seul malade présentant une infiltration cellulaire supérieure à la normale de la lamina propria et un discret raccourcissement villositaire.

WINAVER S.J. (77), en 1965, rapporte l'étude de seize biopsies jéjunales obtenues chez six patients ayant une carence en acide folique.

Les modifications morphologiques du jéjunum sont considérées comme mineures : infiltration discrète par des cellules mononucléées de la lamina propria chez trois patients, raccourcissement villositaire chez trois autres patients.

Les effets de la carence nutritionnelle en folates sont, pour ces auteurs, minimes par rapport aux modifications hématologiques et, de plus, semblent appa-

raître tardivement. KLIPSTEIN F.A. (41) rapporte, de plus, une expérience effectuée sur deux groupes de souris, dont l'un est carencé en acide folique, le régime étant par ailleurs identique. Aucune anomalie jéjunale majeure n'est retrouvée dans le groupe carencé en acide folique.

VEEGER W. (73) rapporte, dans deux cas sur quatre de carence folique d'apparence primitive, un racourcissement villositaire, une augmentation de surface des cellules épithéliales, corrigées par le traitement en acide folique.

Le travail le plus intéressant est celui effectué par HERMOS J.A. et Coll. (36), en 1972.

Les biopsies de muqueuse sont faites au niveau de l'angle duodéno-jéjunal chez des malades ayant une anémie mégaloblastique due à une carence primitive en acide folique. Il s'agit d'alcooliques. Trois malades avaient une mégaloblastose sévère et des lésions histologiques de la muqueuse intestinale frappantes, comportant une diminution des mitoses au niveau des cryptes, un élargissement des cryptes, un élargissement de la surface des cellules villositaires épithéliales, une augmentation de la cellularité de la lamina propria et chez deux des trois patients, un raccourcissement marqué des villosités. Des études quantitatives très précises des mitoses, de la surface épithéliale, de la taille du noyau, confirment les observations histologiques.

Cinq autres patients parmi huit ayant une mégaloblastose plus discrète que les précédents ont les mêmes lésions muqueuses, mais moins sévères.

Six patients avec des lésions intestinales eurent

de nouvelles biopsies après traitement par l'acide folique. La muqueuse était alors redevenue normale. De plus, de grandes quantités d'alcool administrées à deux volontaires alcooliques ont induit des modifications histologiques de la muqueuse intestinale uniquement pendant le développement de la carence folique.

Cet auteur exclut donc la responsabilité de l'alcool sur les lésions villositaires et pense que la carence en acide folique comme la carence en vitamine B 12 peut entraîner des lésions à peu près identiques, réversibles par la correction de la carence.

II - LA DIARRHEE DANS LES CARENCES FOLIQUES PRIMITIVES

Il n'a pas été trouvé dans la littérature de mention concernant ce trouble intestinal.

III - ANOMALIES FONCTIONNELLES DE L'INTESTIN GRELE DANS LES CARENCES FOLIQUES PRIMITIVES

A - MALABSORPTION DU D-XYLOSE

REYNOLDS R.H. (50) observe une diminution de la réponse au test du D-xylose dans deux cas d'anémie mégaloblastique due à des anticonvulsivants, avec retour à la normale après traitement par l'acide folique.

ERLSBORG L. (19) rapporte, au cours d'une anémie mégaloblastique par anticonvulsivants, une perturbation du test au D-xylose et son retour à la normale après traitement par l'acide folique.

DAWSON D.W. (14) trouve la même chose, mais cette fois-ci dans une carence alimentaire en acide folique.

B - LA STEATORRHEE

De même que pour la diarrhée, il ne semble pas y avoir eu, dans la littérature, de mention concernant ce trouble de l'absorption des graisses au cours des carences primitives en acide folique.

C - MALABSORPTION DE LA VITAMINE B 12

METZ J. (53), en 1960, fait une étude comparative de l'absorption de la vitamine B 12 chez un groupe de femmes enceintes avec anémie mégaloblastique et un groupe contrôle sans anémie.

Il ne note pas de différence significative.

LEES F. (44), en 1961, étudie l'absorption de la vitamine B 12 au cours des anémies mégaloblastiques dues aux anti-convulsivants.

Huit patients ont un test de Schilling avant et après traitement par l'acide folique. Ces tests montrent une réduction de l'absorption de la vitamine B 12 dans sept cas, le retour à la normale après traitement dans six cas. Cependant, dans cette étude, il n'y a pas de dosage d'acide folique, de vitaminémie B 12 et de recherches de facteur intrinsèque.

BIANCHI A. (4) rapporte un cas dans lequel le test de Schilling est normal.

FORSHAW J. (21) rapporte dans une anémie mégaloblastique par carence folique nutritionnelle chez une femme de 37 ans, une malabsorption de la vitamine B 12 qui sera réversible après traitement par l'acide folique et par la vitamine B 12. Il existe également, chez cette malade, une malabsorption du D-xylose qui va, elle aussi, se corriger à la suite de ces traitements.

Le travail le plus important est celui de SCOTT R.B. et coll. (65), en 1968.

Cet auteur a étudié quatorze cas de déficit folique parmi lesquels deux sont particulièrement décrits.

Dans le premier cas, il s'agit d'un homme de 40 ans, alcoolique, avec une carence alimentaire. L'anémie est marquée à 3 g d'hémoglobine avec un volume globulaire moyen à 89. Il existe une mégaloblastose médullaire. Le tubage gastrique, le transit oeso-gastro-duodénal, les radios du grêle sont normaux. La carence folique est profonde : 0,6 ng/ml. Le taux de vitamine B 12 est normal.

Le test de Schilling fait sans et avec facteur intrinsèque est très perturbé dans les deux cas.

Le patient est traité par des transfusions et de l'acide folique, ainsi que par de la vitamine B 12, en quantité non précisée.

Deux mois et demi plus tard, l'hémoglobine est à 16 g pour 100 ml et le test de Schilling sans facteur intrinsèque est remonté à 11,4 %.

Dans le second cas, il s'agit d'une femme de 34 ans,

enceinte, avec nausées et vomissements. L'anémie est à 7,1 g d'hémoglobine et le volume globulaire moyen à 101.

Une mégaloblastose médullaire est notée.

Les dosages d'acide folique sérique et la vitaminémie B 12 montrent respectivement 1,25 ng/ml et 125 pg/ml.

Le test de Schilling sans facteur intrinsèque est à 7,3 %.

Le tubage gastrique montre une acidité libre.

Le traitement comprend du fer, de la vitamine B 12 et de l'acide folique.

Au bout d'un mois, l'hémoglobine est à 10,8 g et le test de Schilling sans facteur intrinsèque est à 26,6 %.

Les transits oeso-gastro-duodénal et du grêle, effectués après la délivrance, sont normaux.

Les auteurs pensent que la correction de la carence en acide folique a normalisé dans ces deux observations, l'absorption intestinale de la vitamine B 12.

A partir de ces deux observations, les auteurs font une étude rétrospective de douze cas de carence en acide folique ayant eu un test de Schilling. Cette étude exclut les cas d'anémie de Biermer. Elle montre que, dans onze cas sur douze, le test de Schilling sans facteur intrinsèque est bas et que, dans trois cas sur six, il reste bas malgré l'adjonction de facteur intrinsèque.

Les auteurs admettent alors, sans autre discussion, que la carence en acide folique est capable d'entraîner une malabsorption de la vitamine B 12.

Dans une étude en préparation, LINDENBAUM J. annonce, en 1974, que la fréquence de la malabsorption de la vitamine B 12 dans les carences foliques primitives est moins importante que dans l'anémie de Biermer. Il la retrouve dans quatre cas sur dix-neuf étudiés, soit 21 %.

NOS CAS

Nous avons étudié l'absorption de la vitamine B 12 chez des sujets atteints de carence en acide folique.

Pour cette étude, nous avons utilisé les dossiers des malades ayant eu un dosage des folates sériques et un test de Schilling depuis 1970.

Nous avons écarté les observations incomplètes.

Nous avons ainsi retenu trente-deux dossiers.

Quinze patients ont été éliminés car, s'ils avaient une carence folique et une malabsorption de la vitamine B 12, ils étaient aussi atteints d'affections du grêle, certaines et classables, chroniques. Dans ces cas, bien entendu, l'affection primitive du grêle aurait pu être tenue pour responsable de la carence folique et de la malabsorption de la vitamine B 12.

Les dix-sept malades restants étaient, pour la plupart, des vieillards vivant seuls, dénutris, parfois atteints d'une intoxication éthylique.

Les dosages de folates et de vitamine B 12 sériques et les tests de Schilling ont été faits dans les mêmes conditions que précédemment.

Pour le premier malade, étudié à C aen en 1970, point de départ de cette étude, les examens ont été faits sur place (Pr. Agr. FERNANDEZ et Pr. MOREL).

Fait important, nous n'avons retenu que les patients ayant eu un dosage des folates dans les deux ou trois jours précédant le test de Schilling et ceux qui avaient eu ce test de Schilling rapidement après la mise en évidence de la carence folique. En effet, l'alimentation équilibrée hospitalière aurait pu rapidement réparer la carence folique.

De même, les biopsies du grêle et les explorations biologiques ont été faites chez la plupart des malades peu de temps après leur hospitalisation, avant que soit parvenu le résultat des folates sériques demandé devant la macrocytose, la mégaloblastose médullaire et le contexte. Dans ces conditions, les études du grêle ont pu être incomplètes.

Ces précautions étant prises, sur les dix-sept malades retenus, atteints de carence folique en apparence primitive, onze avaient une absorption satisfaisante de la vitamine B 12, six une absorption défectueuse soit 32,5 %.

OBSERVATION 1

Monsieur HER., 61 ans, est hospitalisé pour une anémie. Lors de son hospitalisation, il se plaint d'une légère dysphagie. Les explorations aboutissent au diagnostic de cancer du tiers moyen de l'oesophage. La scintigraphie, les radiographies osseuses, la bronchoscopie ne trouvent ni métastases, ni envahissement. Le

traitement sera radiothérapique.

L'anémie est macrocytaire avec un volume globulaire moyen à 108.

Le médullogramme montre une moëlle riche et normale.

Le dosage de la folémie est à 3,8 ng/ml.

Le test de Schilling est normal (21,4 % sans facteur intrinsèque, 26 % avec facteur intrinsèque).

OBSERVATION 2

Monsieur PEL., 72 ans, est hospitalisé de nombreuses fois pour un tableau d'anasarque. La dernière hospitalisation montre l'existence d'une sclérodermie et d'une insuffisance rénale. Il n'y a pas de diarrhée, pas de malabsorption. L'hyperglycémie, l'épreuve au D-xylose, la calcémie, le transit, le fer sérique sont normaux.

Il n'y a pas d'anémie mais une macrocytose modérée à 97. Le dosage de folémie est à 3 ng/ml et le test de Schilling à 25,5 % sans facteur intrinsèque.

OBSERVATION 3

Monsieur MAR. 56 ans, est hospitalisé pour le diagnostic étiologique d'une anémie d'apparition récente.

Ce malade a été victime, dix ans auparavant, d'un traumatisme crânien avec, en séquelle, une comitialité traitée par du phéno-barbital et de la diphényl-hydantoïne.

Il n'y a pas de malabsorption. Le tubage gastrique

est normal. Ce malade anémique a une hémoglobine à 7 g/100 ml et un volume globulaire moyen à 100 µ 3. La ponction sternale montre une moëlle riche avec quelques mégaloblastes.

Le dosage de l'acide folique est à 1,1 ng/ml.

Le test de Schilling est normal à 31 % sans facteur intrinsèque.

OBSERVATION 4

Monsieur LEG., 69 ans, est hospitalisé pour une altération de l'état général. C'est un malade malnutri, alcoolique, chez qui il n'existe pas de malabsorption.

L'absorption du D-xylose est normale, il n'y a pas de stéatorrhée.

Le volume globulaire moyen est à 113 µ 3 et le chiffre de l'hémoglobine à 10,9 g/100 ml.

Le dosage de l'acide folique est à 2,1 ng/ml.

Le test de Schilling double est à 19 % sans facteur intrinsèque et 21 % avec facteur intrinsèque.

OBSERVATION 5

Madame ROC., 74 ans, est une malade gastrectomisée.

Il existe une discrète stéatorrhée à 6,5 g/24 heures.

Il existe surtout une macrocytose à 112 µ 3 pour une hémoglobine à 11,2 g/100 ml. La moëlle est normale.

Le dosage de l'acide folique est à 3,2 ng/ml et celui de la vitamine 12 à 260 pg/ml.

Le test de Schilling est normal, à 35 % sans facteur intrinsèque et 35 % avec facteur intrinsèque.

OBSERVATION 6

Madame MUN., 78 ans, est hospitalisée pour bilan général. La numération sanguine montre une discrète anémie mais surtout une macrocytose à 106. La ponction sternale est normale. Le taux d'acide folique est de 3,7 ng/ml, celui de la vitamine B 12 de 1000 pg/ml.

Le test de Schilling est normal, à 14,5 % sans facteur intrinsèque.

OBSERVATION 7

Monsieur DUT., 78 ans, est un malade dénutri.

Le bilan radiologique digestif est normal. La biopsie jéjunale ne montre pas d'anomalie. Le tubage gastrique montre la présence d'acidité libre. Il n'y a pas de malabsorption. L'absorption du D-xylose est normale, il n'y a pas de stéatorrhée.

L'hémoglobine est à 11,4 g/100 ml, le volume globulaire moyen à 109 µ3. La ponction sternale montre une macrocytose médullaire sans mégaloblastose.

L'acide folique est à un taux inférieur à 1 ng/ml; la vitamine B 12 est à 2.500 pg/ml.

Le test de Schilling sans facteur intrinsèque est normal à 22 %.

OBSERVATION 8

Monsieur EON., 74 ans, est hospitalisé pour un syndrome carenciel chez un gastrectomisé. Il n'y a pas de malabsorption des graisses et des sucres.

L'hémoglobine est à 11,6 g/100 ml et le volume globulaire moyen à 97 µ3.

L'acide folique sérique est très bas : 1,4 ng/ml.

Le test de Schilling montre une absorption digestive modérément diminuée, corrigée par l'adjonction de facteur intrinsèque, à 5,5 % sans F.I. et 13 % avec F.I.

OBSERVATION 9

Monsieur HAL., 43 ans, est hospitalisé pour dénutrition et alcoolisme.

Il n'y a pas d'anémie, mais le volume globulaire moyen est à 109 μ 3.

L'acide folique est à 3,5 ng/ml et le test de Schilling sans facteur intrinsèque est à 16 %.

OBSERVATION 10

Madame ROB., 80 ans, est hospitalisée pour une oesophagite peptique, imposant une alimentation semi-liquide depuis un an.

Il n'y a pas de troubles de l'absorption.

Il existe une anémie modérée avec une hémoglobine à 10,4 et le volume globulaire moyen est à 98.

La folémie est à 3,5 ng/ml et la vitaminémie B 12 à 100 pg/ml.

Le test de Schilling est normal à 18 % sans facteur intrinsèque et 23 % avec facteur intrinsèque.

OBSERVATION 11

Madame GAR., 37 ans, est hospitalisée pour une cirrhose avec stéatose affirmée par une biopsie hépatique.

Il existe une anémie avec une hémoglobine à 10,3 g/100 ml, une macrocytose à 115 µ3 et la moëlle est pauvre.

Le taux d'acide folique est bas à 1,6 ng/ml.

Le test de Schilling est normal, à 18 % sans facteur intrinsèque et 20 % avec facteur intrinsèque.

En conclusion, dans ce premier groupe de onze malades atteints de carence folique, ayant une absorption normale de la vitamine B 12, on dénombre :

- six dénutris dont trois alcooliques,
- un cancer de l'oesophage,
- une oesophagite peptique,
- un épileptique sous diphényl-hydantoïne,
- deux gastrectomisés.

Il nous a semblé licite, en effet, de garder dans ce groupe les deux gastrectomisés dans la mesure où, malgré la carence folique profonde, la vitamine B 12 était bien absorbée.

Tous ces malades avaient des folates sériques inférieurs à 4 ng/ml, et, pour cinq d'entre eux, ils étaient inférieurs à 2 ng/ml.

Tous ces malades avaient une macrocytose.

La vitamine B 12, dosée chez quatre patients, était normale chez deux, un peu basse chez un, franchement basse chez le dernier.

On note surtout que, pour tous ces malades, le test de Schilling est normal et qu'il n'y a aucun rapport entre l'importance de la carence folique et le taux

d'absorption de la vitamine B 12. De plus, un de nos malades ayant une carence en vitamine B 12 (100 pg/ml) a cependant un test de Schilling normal.

Six malades atteints de carence folique avec malabsorption de la vitamine B 12 entrent dans le second groupe d'observations.

OBSERVATION 1

Monsieur GER., 63 ans, est hospitalisé au C.H.U. de Caen, pour une anémie.

Dans les antécédents de ce malade, on note une bronchite chronique, un traumatisme crânien avec perte de connaissance sans séquelles comitiales et récemment, des oedèmes des membres inférieurs rattachés sans certitude à une insuffisance cardiaque traitée par du furosémide et de la digitaline. Depuis 1968, une asthénie et une anorexie profondes se sont installées, s'accompagnant d'une dyspnée d'effort et d'une pâleur croissante.

L'interrogatoire de ce malade et de son entourage révèle une carence alimentaire importante depuis six mois environ.

Il existe, par ailleurs, des poussées de diarrhées épisodiques, avec 5 à 6 selles par jour, sans glaire, ni pus, ni sang, depuis six mois.

Lors de son entrée dans le Service, on est en présence d'un homme très pâle avec une décoloration intense des téguments et des muqueuses, des conjonctives subictériques.

Le poids est de 50 kg. Il n'existe pas d'oedèmes des membres inférieurs.

L'examen clinique, outre une dépilation presque complète des aisselles et une pilosité raréfiée au niveau de la région inguinale, note l'existence d'une hépatomégalie à bord inférieur dur, débordant le gril costal de deux travers de doigt.

Il n'existe pas de glossite, pas de signes neurologiques, pas de signes cardiaques.

Le premier hémogramme, avant tout traitement, révèle 1.900.000 globules rouges avec 6 g/100 ml d'hémoglobine. Les globules blancs et les plaquettes sont normaux.

Il y a 3 % de réticulocytes.

Le médullogramme est riche avec 22 % d'érythroblastes dont certains de type mégaloblastique.

Le fer sérique est à 280 γ pour 100 ml avec un coefficient de maturation de la sidérophiline à 57 %.

Le test de Coombs est négatif.

Le dosage d'acide folique sérique est à 2,9 ng/ml.

Le test de Schilling révèle un taux d'excrétion urinaire de 0,17 % sans facteur intrinsèque, en juillet 1970, et quinze jours après, de 5 % avec facteur intrinsèque, puis de 10 % vingt cinq jours plus tard.

Le tubage gastrique, fait le 2.8.70, révèle l'absence totale d'acidité libre avec un volume total de 84 cc en deux heures.

La recherche d'anticorps anti-cellules pariétales est négative ainsi que celle d'anticorps anti-thyroïde.

Le bilan radiologique : estomac, grêle, lavement baryté, est normal. Il n'y a pas de sang dans les selles.

L'étude coprologique fonctionnelle est normale. Il n'y a pas de stéatorrhée pathologique.

Le bilan biologique est normal, avec une albuminémie à 30 g et un taux de prothrombine à 100 %.

Le bilan phosphocalcique est normal ; l'hyperglycémie provoquée per os aussi.

Le malade reçoit cinq flacons de sang et, sous l'influence de ce traitement, l'hémoglobine monte à 13 g/100 ml.

Puis le malade, après les résultats des tests de Schilling, est mis, fin août 1970, à la thérapeutique vitaminique B 12.

Il est réhospitalisé fin septembre 1970, pour complément d'investigations.

Le dosage d'acide folique sérique est alors à 8,3 ng/ml. Le test de Schilling montre 7 % d'excrétion urinaire, sans facteur intrinsèque.

Un nouveau tubage gastrique montre une absence d'acidité libre et un volume total de 57 cc. On note la présence de facteur intrinsèque dans le liquide gastrique. Il n'existe pas d'anticorps anti-facteur intrinsèque.

L'histologie de la muqueuse gastrique montre une gastrite interstitielle chronique sans atrophie importante.

Les biopsies de muqueuse du grêle sont normales.

Le malade est alors traité par 5 mg d'acide folique par jour pendant trois semaines.

A l'issue de ce traitement, un nouveau test de Schilling est fait et montre l'excrétion urinaire de 16 % de la radioactivité ingérée.

Cliniquement, l'état de ce malade est satisfai-

sant : l'hémogramme est normal et la diarrhée a fait place à l'émission de deux selles pâteuses par jour.

En conclusion, ce malade a une anémie mégaloblastique avec carences en folates, chez un éthylique dénutri et sous-alimenté. Une maladie de Biermer et une malabsorption primaire sont éliminées.

La malabsorption de la vitamine B 12 est progressivement corrigée au cours de l'hospitalisation, sous un régime équilibré, avec vitamine B 12 à forte dose, puis acide folique per os.

OBSERVATION 2

Monsieur REC., 46 ans, est hospitalisé pour une altération de l'état général.

Ce malade, infirme depuis 1958(polyomyélite), vit en maison de retraite. Progressivement, apparaît une altération de l'état général avec asthénie marquée.

L'interrogatoire alimentaire montre une malnutrition, en particulier une carence d'apport en acide folique (pas de légumes frais). Il existe, en outre, une légère intoxication éthylique.

Le tubage gastrique montre une acidité libre normale.

Les villosités ne paraissent pas anormales à la biopsie jéjunale.

Il n'existe pas de malabsorption ; il n'y a pas de stéatorrhée, le bilan phosphacalcique est normal, l'absorption des sucres normales.

L'anémie est à 10,2 g d'hémoglobine, le volume globulaire moyen à 120µ 3. La réticulocytose est à 1 % pour 2.590.000 globules rouges. La ponction sternale

montre une mégaloblastose, avec 5,8 % de mégaloblastes.

L'acide folique est effondré à 1 ng/ml, la vitamine B 12 est élevée à 4,900 pg/ml.

Le test de Schilling montre 6,3 % d'excrétion urinaire sans facteur intrinsèque.

Le malade reçoit deux culots globulaires de sang, puis 6 comprimés de Foldine* par jour.

Après trois mois de traitement, l'anémie est corrigée : 14,9 d'hémoglobine.

Un nouveau dosage d'acide folique est à 25 ng/ml.

La vitamine B 12 est à 2.000 pg/ml.

Un nouveau test de Schilling montre 35 % d'excrétion urinaire sans facteur intrinsèque et 40 % avec facteur intrinsèque.

En conclusion, ce malade a une anémie mégaloblastique par carence alimentaire en folates.

La malabsorption de la vitamine B 12 et la carence en folates sont corrigées simultanément.

OBSERVATION 3.

Monsieur DE O., 46 ans, est hospitalisé pour asthénie et amaigrissement et anémie à 8,4 d'hémoglobine.

Ce malade a perdu 9 kg depuis un an. Il est asthénique et présente une pigmentation cutanée de grande intensité depuis 18 mois.

L'examen découvre une pigmentation et des taches ardoisées muqueuses. Le foie et la rate ne sont pas perçus.

Il existe une diarrhée faite de 5 à 6 selles journalières pâteuses.

On découvre une stéatorrhée à 13 g/24 h. le premier jour, à 7,4 g/24 h. le second jour et à 5,7 g/24 h le troisième jour. La flèche de l'hyperglycémie provoquée est à 0,20 g, mais le test au D-xylose est à 22,5 %.

Le bilan phosphocalcique est normal.

Le transit du grêle montre des images de jéjunite, il n'y a pas de modification de la muqueuse à l'examen des biopsies jéjunales. Une image d'invagination intestinale de siège jéjunal fait penser à la possibilité d'une tumeur du grêle. La laparotomie exploratrice ne découvre aucune anomalie et rend vraisemblable le diagnostic d'invagination fonctionnelle. La diarrhée disparaît au cours de l'hospitalisation, après le test de Schilling.
Le fer sérique est à 186 gamma, la saturation de la sidérophilline à 390 gamma. La ponction-biopsie hépatique confirme le diagnostic d'hémachromatose. (Le patient n'est pas éthylique). L'hémoglobine est à 8,4 g/100 ml et le volume globulaire moyen à 100 µ3. La réticulocytose est faible (11.500). La ponction sternale montre une moëlle peu riche, sans mégaloblastose.

Le chiffre d'acide folique est à 1,6 ng/ml, celui de la vitamine B 12 u/ml.

Le dosage du facteur intrinsèque dans le liquide gastrique est à 13,5 u/ml.

Le test de Schilling montre une absorption de la vitamine B 12 pratiquement nulle, non modifiée par l'adjonction de facteur intrinsèque, à 0,1 % sans F.I. et 0,8 % avec F.I.

Le test de charge en folates est plat.

La recherche d'anticorps anti-facteur intrinsèque

est négative.

Un second test de Schilling double après traitement sera fait et montrera 1,8 sans facteur intrinsèque et 2,7 % avec facteur intrinsèque.

Le patient retourne au Portugal avec un traitement par acide folique et vitamine B 12, mais il est perdu de vue.

En conclusion, il s'agit donc d'une hémochromatose en apparence idiopathique, avec une anémie macrocytaire et une carence mixte en folates et en vitamine B 12.

Il existe également une malabsorption de la vitamine B 12, non corrigée par le facteur intrinsèque.

La diarrhée et les quelques troubles de l'absorption régressent après la dose de charge en folates et le test de Schilling.

La maladie de Biermer semble devoir être éliminée en raison de l'absence d'achlorhydrie, de la présence de facteur intrinsèque dans le suc gastrique et de l'absence d'anticorps anti-facteur intrinsèque sériques.

L'intestin grêle est radiologiquement normal.

Le test de charge en folates reste bas.

Malheureusement, il n'y a pas eu d'étude ultérieure en raison du départ du malade.

OBSERVATION 4

Monsieur LAV., 85 ans, est hospitalisé pour asthénie.

C'est un homme âgé, qui vit seul, sous-alimenté mais non éthylique et qui présente depuis quelque temps

une alternance de diarrhée et de constipation et une asthénie.

L'interrogatoire alimentaire révèle une malnutrition (apport calorique de 800 à 1000 calories par jour, essentiellement sous forme glucidique) et une carence d'apports en folates.

L'anémie est à 8,5 g d'hémoglobine pour 100 ml et le volume globulaire moyen à 139 $\mu 3$.

Il n'y a pas de mégaloblastose médullaire.

Le taux d'acide folique est de 1 ng/ml, celui de la vitamine B 12 est supérieur à 10.000 pg/ml. Le malade recevait de la vitamine B 12 avant son hospitalisation.

Le test de Schilling est à 5,8 % sans facteur intrinsèque et à 8 % avec facteur intrinsèque.

Répétés une semaine plus tard, les résultats sont identiques.

Le tubage gastrique montre la présence d'acidité libre.

La biopsie jéjunale est impossible à réaliser chez ce malade.

L'absorption n'est pas perturbée : pas de stéatorrhée, selles de fermentation, bilan phosphocalcique normal, hyperglycémie provoquée satisfaisante, transit du grêle normal.

Le malade sort du Service avec 6 comprimés de Foldine* par jour.

Convoqué à plusieurs reprises, ce malade n'est jamais revenu à la consultation.

En conclusion, il s'agit d'une malabsorption de la vitamine B 12 au cours d'une carence folique primitive d'origine carentielle.

OBSERVATION 5

Madame SAR., 81 ans, est hospitalisée pour le diagnostic étiologique d'une anémie.

Cette malade fatiguée, amaigrie (perte de poids non chiffrée), se plaint d'une diarrhée liquide, non grasse, présente depuis trois mois.

L'interrogatoire alimentaire révèle que cette femme mange très peu de viande et de légumes et ne boit pas d'alcool.

Dans le service, la diarrhée n'est pas constatée.

L'examen clinique est normal.

L'hémoglobine est à 10,7 g et le volume globulaire moyen à 120 $\mu 3$.

La ponction sternale montre une moëlle riche, avec quelques mégaloblastes.

L'acide folique est bas, à 1,8 ng/ml.

Le test de Schilling révèle une malabsorption de la vitamine B 12 avec 2,2 % d'excrétion urinaire.

Le transit oeso-gastro-duodénal montre une petite hernie hiatale et le lavement baryté, une diverticulose colique.

Le tubage gastrique révèle une hypochlorhydrie.

Il n'y a pas de malabsorption ; pas de stéatorrhée, épreuve au D-xylose normale, bilan phosphocalcique normal.

La malade est perdue de vue.

En conclusion, cette malade a une anémie macrocytaire discrète par carence alimentaire en folates.

OBSERVATION 6

Monsieur RUF., 61 ans, est hospitalisé pour une diarrhée.

La diarrhée aqueuse persiste depuis au moins un an chez ce malade dénutri, ayant une cirrhose hépatique.

Il existe une carence potassique.

La recherche d'une tumeur villeuse, d'une neuropathie diabétique, d'une hyperthyroïdie, d'une maladie des laxatifs est négative.

L'examen révèle un nodule jugulo-carotidien, extension probable d'un carcinome bronchique.

On découvre également une hypercalcitonémie avec élévation des 5 HIAA urinaires. On suspecte un syndrome de Werner-Morrisson. L'image du lavement baryté est celle d'un dolicho-colon et d'un dolichomégasigmoïde.

Il y a présence d'acidité libre au tubage gastrique.

L'étude de l'absorption montre une hyperglycémie provoquée satisfaisante ; il n'y a pas de stéatorrhée.

L'examen hématologique trouve une hémoglobine à 11,5 g et un volume globulaire moyen à 103 µ3.

Le dosage de l'acide folique donne 3,4 ng/ml, celui de la vitamine B 12, 840 pg/ml.

Le test de Schilling révèle une malabsorption de la vitamine B 12, à 5 % sans facteur intrinsèque et 8 % avec facteur intrinsèque.

Le malade décède après un choc à l'iode, au cours d'une artérographie coeliaque et mésentérique. L'autopsie ne retrouve ni cancer bronchique, ni cancer pancréatique, ni affection hiatale.

En conclusion, il s'agit d'une malabsorption de la vitamine B 12 au cours d'une carence en folates d'origine indéterminée.

DISCUSSION DE NOS CAS ET DE LA LITTERATURE

Dans le deuxième groupe de malades atteints de carence folique avec malabsorption de la vitamine B 12, il y a :

- cinq sujets dénutris, âgés ou alcooliques,
- une hématochromatose en apparence idiopathique, et également dénutrie.

Dans ce groupe, l'anémie est plus profonde que dans le précédent avec 9,1 g d'hémoglobine pour 100 ml, en moyenne, contre 11 g.

La macrocytose est plus intense, de même que la mégaloblastose médullaire est plus fréquente : 3 cas sur 6 contre 1 cas sur 11.

La carence folique est plus accentuée : 2,2 ng/ml contre 2,5 , ce qui n'est pas très significatif.

Ce qui distingue surtout ce groupe du précédent, c'est évidemment l'existence d'une malabsorption profonde de la vitamine B 12, non corrigée par le facteur intrinsèque, donc en apparence une malabsorption d'origine intestinale. Dans deux cas (I,II), les études ultérieures effectuées, une fois la carence en acide folique corrigée, montrent la normalisation du test de Schilling.

Malgré ce fait fondamental, nous ne pouvons, contrairement à SCOTT R.B. (64), affirmer sur cette seule donnée que la carence en acide folique, et ses éventuelles conséquences villositaires, est responsable de la malabsorption de la vitamine B 12.

Avant d'arriver à une telle conclusion, il faudrait :

1) éliminer de façon formelle une affection intestinale responsable à la fois de la carence folique et de la malabsorption intestinale de la vitamine B 12.

2) éliminer une carence en vitamine B 12 associée à la carence en acide folique et dont la correction au cours du premier test de Schilling entraînerait la correction du deuxième test de Schilling, comme c'est possible dans la maladie de Biermer.

3) éliminer un facteur X qui pourrait être à la fois responsable de la carence folique et de la malabsorption de la vitamine B 12.

Il est difficile de pouvoir éliminer de façon formelle toutes ces hypothèses. En effet :

1) une maladie intestinale primitive est difficile à éliminer formellement, cependant elle paraît peu vraisemblable pour les raisons suivantes :

- quatre sujets avaient une diarrhée plus ou moins ancienne, datant toujours de moins d'un an, généralement modérée et épisodique,

Dans un cas (V), il existait une diverticulose colique vraisemblablement en cause, comme l'indiquent les données du test de Goiffon.

Dans un cas (I), la diarrhée disparut très rapidement sous acide folique ou vitamine B 12.

Dans un autre cas (III), la diarrhée disparut de façon spectaculaire avec la flushing dose du test de Schilling. Il n'y avait pas de stéatorrhée, sauf dans un cas (III) où la diarrhée a disparu après le test de Schilling.

- un grêle fonctionnel discret fut noté dans un cas (III).

- dans trois cas (I, II, III), les biopsies de muqueuse du grêle s'avérèrent normales à l'examen habituel.

En conclusion, il n'y avait pas de maladie du grêle primitive chez ces malades ; mais les études furent menées rapidement avant correction de la carence folique. Il n'y eut pas d'étude du microbisme intestinal.

2) Le deuxième problème était d'éliminer une carence en vitamine B 12 associée à la carence en acide folique.

a) Une maladie de Biermer classique peut-elle être éliminée dans tous les cas ?

- l'acide chlorhydrique était présent chez tous les malades au tubage gastrique, parfois en faible quantité, mais il n'y avait pas d'achylie.

- la carence en acide folique est exceptionnelle dans la maladie de Biermer en raison des interrelations entre la vitamine B 12 et l'acide folique. La question est cependant de savoir si, dans la maladie de Biermer avec malabsorption secondaire due à la carence en vitamine B 12, il ne pourrait pas y avoir une malabsorption en acide folique, et donc un taux bas de folates.

Cependant, le travail de LINDENBAUM J. (40) montre le contraire : les taux de folates sont hauts et normaux chez les 18 malades atteints de maladie de Biermer s'accompagnant d'une malabsorption vraie de la vitamine B 12.

Nous avons vu enfin dans la première partie de ce travail que des sujets répondant aux critères de la

maladie de Biermer peuvent avoir une carence alimentaire en folates peut-être responsable du "démasquage" de leur affection.

- enfin, cas par cas, la maladie de Biermer est en apparence éliminée par des arguments différents.

Dans le cas I, il y avait du facteur intrinsèque dans le liquide gastrique, il n'y avait pas d'atrophie, il n'existait pas d'anticorps anti-facteur intrinsèque. Enfin le test de Schilling sans facteur intrinsèque est redevenu normal après une correction de la carence en acide folique et administration de vitamine B 12.

Dans le cas II, le malade avait 2.000 gamma de vitamine B 12 sans traitement préalable et le test de Schilling sans facteur intrinsèque est redevenu normal après traitement de la carence folique.

Dans le cas III, il y avait du facteur intrinsèque dans le liquide gastrique ; la recherche d'anticorps était négative. Le cas IV est plus difficile : le malade avait une vitaminémie B 12 à 10.000 pg/ml, mais il avait été traité en ville antérieurement. Il peut donc éventuellement s'agir d'une maladie de Biermer avec malabsorption intestinale de la vitamine B 12 non encore corrigée par le traitement vitaminique.

Dans le cas V, nous ne pouvons assurer formelllement que le malade n'avait pas de maladie de Biermer.

Dans le cas VI, le taux de vitamine B 12 était de 840 pg/ml. Seul un doute persiste donc pour les malades IV et V.

b) Si ces malades n'ont pas une maladie de Biermer, il faut discuter la possibilité d'une carence en vitamine B 12 d'une autre origine, éventuellement responsable de la malabsorption intestinale de la vitamine B 12, malabsorption dont la correction aurait pu être due non pas à la charge en acide folique, mais à la vitamine B 12 administrée au cours du test de Schilling ou en traitement.

Ce n'est certainement pas le cas des malades II et VI qui avaient un taux de vitamine B 12 normal avant tout traitement.

C'est peut-etre le cas du malade III qui avait, avant tout traitement, une vitaminémie B 12 à 90 pg/ml.

C'est peut-être également le cas du malade IV qui avait 10.000 pg/ml de vitamine B 12 en raison d'un traitement antérieur par cette vitamine.

C'est peut-être également le cas des malades I et IV dont la vitaminémie B 12 ne fut pas dosée.

Chez 4 malades sur 6, nous ne pouvons donc pas éliminer l'hypothèse de la responsabilité d'une carence en vitamine B 12 actuelle ou récente associée à la carence folique dans la genèse de la malabsorption intestinale de la vitamine B 12.

Un problème se pose : quel que soit le traitement administré, tous les malades reçoivent à la fois de l'acide folique et de la vitamine B 12 :

- de l'acide folique lors de l'alimentation normale ou au cours d'un test de charge,

- de la vitamine B 12 en doses massives lors du test de Schilling.

De plus, même s'il était prouvé par l'administration d'un régime dépourvu d'acide folique que seule la vitamine B 12 améliore l'absorption du test de Schilling, cela ne signifierait pas définitivement que la carence en acide folique ne joue pas un rôle dans cette malabsorption, puisque la vitamine B 12 à forte dose peut corriger les effets d'une carence folique, et inversement.

Quant à la cause de la carence en vitamine B 12, observée chez un malade (III), elle peut être aussi discutée.

Une fois éliminées une maladie de Biermer et une maladie intestinale primitive, il reste deux hypothèses : une carence d'apport ou une carence par malabsorption, due à la carence folique alimentaire.

L'ancienneté de la dénutrition chez les patients étudiés n'exclut pas l'une ou l'autre de ces hypothèses.

Ainsi, ces six malades atteints de malabsorption intestinale de la vitamine B 12 et de carence folique:

- ne semblent pas avoir de maladies intestinales primitives,

- n'avaient pas, vraisemblablement, de maladie de Biermer,

- la remontée du test de Schilling chez deux d'entre eux ne peut pas être attribuée avec certitude à la correction de la carence folique dans tous les cas ;

la correction de la carence en vitamine B 12 a peut-être joué un rôle.

3) une dernière hypothèse doit enfin être discutée. La carence en acide folique, la carence en vitamine B 12 lorsqu'elle a été notée, la malabsorption de la vitamine B 12, étaient peut-être sous la dépendance d'autres facteurs entraînés par la dénutrition. L'alcool capable de limiter l'absorption des folates et de la vitamine B 12, en particulier.

De nouvelles études sont nécessaires.

DISCUSSION D'ENSEMBLE ET CONCLUSIONS

Au terme de cette étude préliminaire, nous pourrions dire que l'étude des fonctions intestinales dans la maladie de Biermer (exemple assez pur de carence en vitamine B 12) et dans les carences primitives en acide folique semble avoir un double intérêt physiopathologique et pratique.

A - Dans la maladie de Biermer, il semble bien que les signes de souffrance du grêle soient plus fréquents qu'on ne le pensait. A côté de la diarrhée, de la malabsorption des sucres, de la stéatorrhée, figure la malab--sorption intestinale de la vitamine B 12 non corrigée par le facteur intrinsèque.

Cette dernière anomalie est fréquente si l'on en juge d'après le travail de LINDENBAUM J. (46). Sa fréquence était sans doute sous-estimée lorsque le premier test de Schilling effectué sans facteur intrinsèque apportait une dose de vitamine B 12 suffisante pour corriger la carence, et vraisemblablement les désordres épithéliaux et la malabsorption au niveau intestinal.

Si cette malabsorption au niveau intestinal se répare assez rapidement dans la majorité des cas, la lenteur de la récupération dans d'autres cas reste inexpliquée.

Lorsqu'elle dépasse les délais de réparation de la muqueuse fixés par FOROOZAN P. et TRIER J.S. (20), la responsabilité d'anticorps anti-facteur intrinsèque dans le liquide gastrique, de la pullulation microbienne, ne sont pas prouvés.

La malabsorption des folates appréciée par le test de charge est-elle fréquente dans la maladie de Biermer ?

Nous l'avons certes rencontrée dans trois cas sur cinq, mais son explication n'est pas univoque. La carence folique associée dans deux cas (et au moins dans un d'entre eux, d'origine alimentaire) est peut-être responsable de l'anomalie du test de charge en acide folique.

D'autres études sont nécessaires pour savoir si, ici comme dans les autres syndromes de malabsorption, la malabsorption de l'acide folique est un des tests les plus sensibles de la souffrance villositaire.

Si l'on peut s'étonner de la rareté de la carence folique dans la maladie de Biermer, il ne faut pas oublier que cette carence peut survenir, comme la carence martiale, lors de la reprise de l'hématopoïèse normale, ce qui pourrait traduire des stocks bas, malgré un taux sérique normal ou haut. Il ne serait pas indifférent de montrer qu'une carence en vitamine B 12 peut entraîner une malabsorption des folates malgré les taux sériques normaux.

B - Dans les carences foliques primitives, les lésions villositaires semblent identiques.

La diarrhée, l'absorption des sucres, des graisses, ont été peu étudiées.

Le test de charge est d'interprétation difficile lorsqu'il a été fait.

La fréquence et la signification d'une malabsorption de la vitamine B 12 restent à déterminer.

Nous avons vu que les carences foliques profondes peuvent s'associer à un test de Schilling normal (11 cas sur 17 dans notre étude).

Lorsque, chez un sujet atteint d'une carence en acide folique profonde, est notée une malabsorption de la vitamine B 12 (6 cas sur 17 dans notre étude), il est difficile de lier les deux anomalies par un lien de causalité.

Si la maladie de Biermer est assez facile à éliminer comme nous l'avons vu, c'est toujours au prix d'explorations complètes et couteuses (sécrétion gastrique, dosage de facteur intrinsèque, étude de la muqueuse gastrique, recherche d'anticorps anti-facteur intrinsèque, évolution du test de Schilling sans facteur intrinsèque après recharge en acide folique) et ceci d'autant plus qu'il semble bien, comme nous l'avons vu, que les carences en acide folique primitives d'origine alimentaire puissent révéler un terrain pré-biermérien.

Il faut aussi éliminer une maladie intestinale primitive responsable éventuellement des deux anomalies.

Si les grandes causes de syndrome de malabsorption peuvent être assez facilement éliminées, par contre, la responsabilité d'une pullulation microbienne anormale reste possible.

Il faut enfin admettre qu'un toxique comme l'alcool peut être temporairement responsable des deux anomalies :

carence folique (35) et malabsorption de la vitamine B 12 (47).

S'il existe dans certains cas un lien de causalité entre carence folique primitive et malabsorption de la vitamine B 12, la preuve définitive est difficile à apporter avec les techniques d'exploration actuelles.

L'étude de l'absorption de la vitamine B 12 ne peut en effet se passer d'une dose de charge en vitamine B 12 froide dont les effets pharmacologiques peuvent corriger les effets de la carence folique, carence folique qui peut se corriger de son côté rapidement grâce à une alimentation hospitalière équilibrée.

Au plan pratique, si cette relation de causalité existe, il est possible que des sujets soient traités abusivement pour maladie de Biermer, c'est à dire toute leur vie, si on porte, comme c'est si souvent le cas, le diagnostic de maladie de Biermer devant toute anémie mégaloblastique avec test de Schilling perturbé.

Vu :

Le Président :

Signé : Ch. DEBRAY

Vu :

Le Doyen :

Signé : J. BAUMANN

Vu et permis d'imprimer :

Le Président de l'Université Paris VII,

Signé : M. ALLIOT.

BIBLIOGRAPHIE

Pour les rappels concernant la vitamine B 12, l'acide folique, les inter-relations et la physiopathologie de l'absorption de la vitamine B 12 et de l'acide folique :

CORCINO J.J., WAXMAN S., HERBERT V.
Absorption and malabsorption of vitamin B 12.
Amer. J. Med., 48, 562-569, 1970.

NIXON P.F., BERTINO J.R.
Interrelationships of vitamin B 12 and folate in man.
Amer. J. Med., 48 : 555-561, 1970.

TOSKES P.P., DEREN J.J.
Vitamin B 12 absorption and malabsorption
Gastroenterol., 65 : 662-683, 1973.

ZITTOUN J., ZITTOUN R.
Folate metabolism.
Rev. Europ. Etudes clin. et biol. XVII : 139-146, 1972.

1 - ARDEMAN S., CHANARIN I.
Intrinsic factor in gastric atrophy.
Gut., 7 : 99-101, 1966.

2 - BELL T.M., BRIDGES J.M. and NELSON M.G.
Simultaneous free and bound radioactive vitamin B 12 urinary excretion test.
J. Clin. Path. 18 : 611-613, 1965.

3 - BEZMAN A., KINNEAR D.G., ZAMCHEK N.
D-xylose and potassium iddide absorption and serum carotene in pernicious anemia.
J. Lab. Clin. Med., 53 : 226-232, 1959.

4 - BIANCHI A., CHISMAN D.W., DRESKIN A. and coll.
Nutritional folic acid deficiency with megaloblastic changes in the small bowel.
New Engl. J., 282 : 859-861, 1970.

5 - BRASSINNE A.
Malabsorption réversible de la vitamine B 12 liée au facteur intrinsèque dans l'anémie pernicieuse.
Nouv. Rev. Fr. D'Hémat., 15, 1 : 107-118, 1975.

6 - BRASSINNE A.
Evaluation de l'administration simultanée de vitamine B 12 radioactive liée au facteur intrinsèque gastrique et de la vitamine B 12 radioactive libre pour le diagnostic de l'anémie pernicieuse.
J. Belg. Radio, 57, 1 : 1-7, 1974.

7 - BRODY E.A., ESTREN S. and HERBERT V.
Coexistent pernicious anemia and malabsorption in four patients, including one whose malabsorption disappeared with vitamin B 12 therapy.
Ann. Intern. Med., 64 : 1246-1251, 1966.

8 - BRUS I., SIEGEL H., YAMAGUCHI N. et al.
Immunoglobulins IgA and IgG in gastric mucosa of patients with atrophic gastritis and pernicious anemia.
Scand. J. Gastroenterol., 3,1 : 43-57, 1968.

9 - CABOT R.C.
Pernicious anemia : a study of 110 cases.
Amer. J. Med. Sci. 129 : 139, 1900.

10 - CARMEL R., HERBERT V.
Correctable intestinal defect of vitamin B 12 absorption in pernicious anemia.
Ann. Intern. Med., 67 : 1201-1207, 1967.

11 - CHANARIN I., ANDERSON B.B., MOLLIN D.L.
The absorption of folic acid.
Brit. J. Hoemat., 4 : 156, 1958.

12 - CREAMER B., SHORTER R.G., BAMFORTH J.
Dynamics of gastro intertinal epithelium.
Gut., 2 : 110, 1961.

13 - CREUTZFELD W., ARNOLD R., CREUTZFELDT C. and al.
Gastrin and G cells in the antral mucosa of patients with pernicious anemia, acromegaly and hyperparathyroïdiom and a Zollinger Ellison tumoral of the pancreas.
Europ. J. Clin. Invest. 1 : 4-1-479, 1971.

14 - DAWSON D.W.
Partial villous atrophy in nutritional megaloblastic anemia corrected by folic acid therapy.
J. Clin. Path. 24, : 131 - 135, 1971.

15 - DEBRAY C., LAUMONIER R., BESANCON F.
La gastrite atrophique du fundus dans l'anémie pernicieuse : étude biopsique.
Sem. Hôp. Paris, 31 : 2083-2095, 1955.

16 - DELLER D.J., GERMER R., WITTS L.T.
Effect of food on absorption of radioactive vitamin B 12.
Lancet 1 : 574-577, 1961.

17 - DONALDSON R.M., KATZ J.H.
Exchange between free and gastric juice bound cyanocobalamin.
J. Clin. Invest. 42 : 534-545, 1963.

18 - DONIACH B., BOITT I.M.
An evaluation of gastric and thyroïd auto immunity in relation to hematotologic disorders.
Seminars in Hemat. 1 : 313-345, 1964.

19 - ERLSBORG L.
Gastro intestinal dysfunction in anticonvulsivant megaloblastic anemia.
Danish Medical Bull. 15 : 8, 1968.

20 - FOROOZAN P., TRIER J.S.
Mucosa of the small intestic in pernicious anemia.
New Engl. J. Med. 277 : 553-559, 1967.

21 - FORSHAW J.
Effect of vitamin B 12 and folic acid deficiency on small intestinal absorption.
J. Clin. Path. 22 : 551-553, 1969.

22 - FORSHAW J., MOORHOUSE E.H., HARWOOD L.
Megaloblastic anemia due to dietary deficiency.
Lancet : 1004-1008, 1964.

23 - GANGULI P.C., CULLEN D.R., IRVINE W.J.
Radioimmunassay of plasma gastrin in pernicious anemia, achlorhydria without pernicious anemia, hypochlorhydra and controls.
Lancet 1 : 155-158, 1971.

24 - GOLDBERG L.S., BICKEL Y.B., FUDENBERG H.H.
Immunologic approaches to malabsorption of vitamin B 12.
Arch. Int. Med. 123 : 397-400, 1969.

25 - GOLDSMITH G.A.
Nutritional anemias with special reference to vitamin B 12.
Amer. J. Med. 25 : 680, 1958.

26 - GORBACH S.L.
Intestinal microflora.
Gastroenterology, 60 : 1110-1129, 1971.

27 - GOTTLIEB C., LAU K., WASSERMAN L.R. et al.
Rapid charcoal assay for intrinsic factor (I.F.) gastric juice unsatured B 12 binding capacity, antibody to I.F. and serum insaturated B 12 binding capacity.
Blood, 25 : 875, 1965.

28 - GOUGH K.R., READ A.E., McCARTHY C.F. and coll.
Megaloblastic anemia due to nutritional deficiency of folic acid.
Quat. J. Med., XXXII, 127, 243-256, 1963.

29 - GRAHAM R.M., RHEAULT M.H.
Characteristic cellular changes in epithelial cells in pernicious anemia.
J. Lab. and. Clin. Med., 43 : 235-245, 1954.

30 - HAKAMI N., NEIMAN P.E., CARRELLOS G.P.
Neonatal megaloblastic anemia due to inherud trans-cobalamin II deficiency in two siblings.
N. Engl. J. Med., 285 : 1163-1170, 1971.

31 - HALSTEAD J.A., PRASAD A.S., HADIMI M.
Gastro intestinal function in iron deficiency anemia.
Arch. Intern. Med. 116 : 253-256, 1965.

32 - HAURANI F.I., SHERWOOD W.C., GOLDSTEIN F.
Intestinal malabsorption of vitamin B 12 in pernicious anemia.
Metabolism 13 : 1342-1348, 1964.

33 - HELMER O.M., FOUTS I.J.
Gastro intestinal studies VII.
The excretion of D-xylose in pernicious anemia.
J. Clin. Invest. 16 : 343, 1937.

34 - HERBERT V.
Vitamins and hormones. 26 : 525, 1968.

35 - HERBERT V., ZALUSKY R., DAVIDSON C.S.
Correlation of folate deficiency with alcholism and associated macrocytosis, anemia and liverdisease.
Ann. Int. Med. 58 : 977, 1963.

36 - HERMOS J.A., ADAMS W.R., LIU Y.K. and al.
Mucosa of small intestine in folate deficient alcoholics.
Ann. Intern. Med. 76 : 957-965, 1972.

37 - IRVINE W., DAVIES S.H., TEITELBAUM.
The clinical and pathologic significance of gastric parietal cell antibody.
Ann. New-York Academ. Sc. 124 : 657, 1965.

38 - JOSKE R.A., FINCKH E.S., WOOD I.G.
Gastric biopsy ; study of 1000 consecutive successful biopsies.
Quat. J. Med. 24 : 269-294, 1955.

39 - KATZ J.H., DIMASE J., DONALDSON R.M.
Simultaneous administration of gastric juice bound and free radioactive cyanocobalamin : rapid procedure for differentiating between intrinsi factor deficiency and other cause of vitamin B 12 malabsorption.
J. Lab. Clin. Med. 61 : 266, 1963.

40 - KATZ M., LEE S.K., COOPER B.A.
Vitamin B 12 malabsorption due to a biologically inert intrinsic factor.
N. Engl. J. Med. 287 : 425-429, 1972.

41 - KLIPSTEIN F.A.
Nutritional folate deficiency.
New Engl. J. 273 : 6, 1965.

42 - LAMPKIN B.C., MAUER A.M.
Congenital pernicious anemia with coexistant transitory intestinal malabsorption of vitamin B 12.
Blood 30 : 495-502, 1967.

43 - LAWRIE J.H. and ANDERSON N.M.
Secretion of gastric intrinsic factor.
Lancet 1 : 68, 1967.

44 - LEES F.
Radioactive vitamin B 12 in the megaloblastic anemia caused by anticonvulsivant drugs.
Quat. J. Med. XXX 119 : 231-248, 1961.

45 - LILLIBRIDGE C.B., BRANDBORG L.L. and RUBIN C.E.
Chilhood pernicious anemia. Gastro intestinal secretory, histological and electron microscopic aspects.
Gastroenterol. 52 : 782, 1967.

46 - LINDENBAUM J., PEZZIMENTI J., SHEA A.
Small intestinal function in vitamin B 12 deficiency.
Ann. Int. Med. 80 : 326-331, 1974.

47 - LINDENBAUM J., LIEBER C.S.
Alcoholinduced malabsorption of vitamin B 12 in man.
Nature 224 : 806, 1969.

48 - MACKENZIE I.L., DONALDSON R.M., TRIER J.S. et al.
Ileal mucose in familia selective vitamin B 12 malabsorption.
N. Engl. J. Med. 286 : 1021-1025 ; 1972.

49 - MAGNUS H.A.
A reassessment of the gastric lesions in pernicious anemia.
J. Clin. Path. 11 : 289-295, 1958.

50 - MASSEY S.W. and RUBIN P.E.
Stomach in pernicious anemia : cytologic study.
Am. J. M. Sc. 227 : 481-492, 1954.

51 - MATUCHANSKY C., LENORMAND Y., BERNIER J.J.
Malabsorption de la vitamine B 12 au cours des pancréatites chroniques.
Biol. Gastroenterol. (Paris) 6 : 338-339, 1973.

52 - MAYORAL L.G., TRIPATHY K., GARCIA F.T. et al.
Malabsorption in the tropics : a second look.
The role of protein malnutrition.
Am. J. Clin. Nutr. 20 : 866-883, 1967.

53 - METZ J., HEWIS S.M., KEELY K.J. et al.
The absorption of vitamin B 12 in megaloblastic anemia associated with pregnancy.
J. Clin. Path. 13 : 394, 1960.

54 - MEYNELL M.J., COOKE W.T., COX E.U. et al.
Serum cyanocobalamin level in chronic intestinal disorders.
Lancet 1 : 901, 1957.

55 - ODGERS R.J., WANGEL A.G.
Abnormalities in IgA containing mononuclear cells in the gastric lesions of pernicious anemia.
Lancet 2 : 887, 1968.

56 - REYNOLDS R.H., HALLPIKE J.F., PHILLIPS B.M. et al.
Reversible absorptive defects in anticonvulsivant megaloblastic anemia.
J. Clin. Path. 18 : 593-598, 1965.

57 - ROSE M.S., CHANARIN I.
Intrinsic factor antibody and absorption of vitamin B 12 in pernicious anemia.
Pr. Med. J. 1 : 25-26, 1971.

58 - RUBIN C.E.
Newer advances in exfoliative cytology of gastro-intestinal tract.
Ann. New-York Acad. Sc. 63 : 1377-1398, 1956.

59 - SALOKANNEL J.
Intrinsic factor in tape worm anemia.
Acta Med. Scand. 188 (suppl. 517) : 1-51, 1970.

60 - SAMLOFF I.M., KLEINMAN M.S., TURNER M.D. et al.
Blocking and binding antibodies to intrinsic factor and parietal cells antibody in pernicious anemia.
Gastroenterol. 55 : 575-583, 1968.

61 - SANTINI R., SHEEBY T.W., MARTINEZ de JESUS.
The xylose tolerance with five gram does.
Gastroenterol. 40 : 772, 1961.

62 - SAULI S., ASTALDI G., MALOSSINI L.
Histopathology of intestinal mucose obtained by Crosby's biopsy in pernicious anemia before and after vitamin B 12 treatment.
Acta vitaminologica 4-5 : 143-152, 1963.

63 - SCHINDLER R.
Gastrites in Paulson.
Gastroenterologic medecine : 687-709.
Lea and Fobiger, Philadelphia, 1969.

64 - SCHILLING R.F.
Intrinsic factor studies II.
The effects of gastric juice on the urinary excretion of radioactivity after the oral administration of radioactive vitamin B 12.
J. Lab. Clin. Med. 42 : 860, 1953.

65 - SCOTT R.B., KAMMER R.B., BURGER W.F. et al.
Reduced absorption of vitamin B 12 in two patients with folic acid deficiency.
Ann. Int. Med 69, I : 111-114, 1968.

66 - SHERWOOD W.C., GOLDSTEIN F., HAURANI F.I. et al.
Studies of the small intestinal bacterial flore and of intestinal absorption in pernicious anemia.
Am. J. Dig. Dis. 9 : 416-425, 1964.

67 - SIURALA M., LEHTOLA J., IHAMAKI J.
Atrophic gastritis and its sequelae : results of 19-25 years'follow up examinations.
Scand. J. Gastroenter. 9 : 441-446, 1974.

68 - SPURLING C.L., JACKS M.S., JIJI R.M.
Juvenile pernicious anemia.
N. Engl. J. Med. 271 : 995-1003, 1964.

69 - TOMASI T., CALVANICO N.
Human secretary IgA (abstract).
Fed. Proc. 27 : 617, 1968.

70 - TOSKES P.P., HANSELL J., CERDA J.
Vitamin B 12 malabsorption in chronic pancreatic insufficiency. Studies suggesting the presence of a pancreatic "intrinsic" factor.
N. Engl. J. Med. 284 : 627-632, 1971.

71 - URBANE, , SOLOMON J.B.
Pernicious anemia as a cause of diarrheea.
Med. J. Aust. 56 : 503-505, 1969.

72 - VEEGER W., ABELS J., HELLEMANS N. et al.
Effect of sodium bicarbonate and pancreatin on the absorption of vitamin B 12 and fat in pancreatic insufficiency.
N. Engl. J. Med. 267 : 1341-1344, 1962.

73 - VESSER W., THISE O.J., HENEMANS N. et al.
Sprue with a characteristic lesion of the small intestine associated with folic acid deficiency.
Acta Med. Scand. 177 : 493-502, 1965.

74 - WATERS A.H., NOLLIN D.L.
Observation of the metabolism of folic acid in pernicious anemia.
Brit. J. Haemet. 9 : 319, 1963.

75 - WHITESIDE M.G., HOLLIN D.L., COGHILL N.F. et al.
The absorption of radioactive vitamin B 12 and the secretion of hydrochloric acid in patients with atrophic gastrites.
Gut. 7 : 99-101, 1966.

76 - WHITTINGGHAM S., UNGAR B., MacKAY I.R.
The genetic factor in pernicious anemia : a family study in patients with gastrites.
Lancet : 951-954, 1969.

77 - WINAWER S.T., SULLIVAN L.W., HERBERT V. et al.
The jejunal mucosa in patients with nutritional folate deficiency and megaloblastic anemia.

78 - WOLFF R., WABET P.
Méthode de dosage immunologique du facteur intrinsèque.
Bull. Soc. Chim. Biol. 47 : 1505, 1965.

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-